

**VERGLEICHSUNTERSUCHUNGEN
ZUR ANÄSTHESIE DER RATTE
MIT
KETAMIN-XYLAZIN,
FENTANYL-DROPERIDOL UND PENTOBARBITAL**

Berndt Schneider
—

1982
—

Aus der Chirurgischen Tierklinik der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. H. Schebitz

und

aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

VERGLEICHSUNTERSUCHUNGEN ZUR ANÄSTHESIE DER RATTE MIT
KETAMIN-XYLAZIN, FENTANYL-DROPERIDOL UND PENTOBARBITAL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Berndt Schneider
aus Übermatzhofen-Pappenheim

München 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan
Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Schebitz
Korreferent: Priv. Doz. Dr. Dr. habil. J. Wittmann



Tag der Promotion: 30. Juli 1982



Christoph & Michael
HOFBAUER
drucken + binden
Adalbertstrasse 18
8000 München 40

1.	Einleitung	1
2.	Einleitung	2
2.1.	Einleitung	3
2.1.1.	Einleitung	4
2.1.2.	Einleitung	5
2.1.3.	Einleitung	6
2.1.4.	Einleitung	7
2.1.5.	Einleitung	8
2.1.6.	Einleitung	9
2.1.7.	Einleitung	10
2.1.8.	Einleitung	11
2.1.9.	Einleitung	12
2.1.10.	Einleitung	13
2.1.11.	Einleitung	14
2.1.12.	Einleitung	15
2.1.13.	Einleitung	16
2.1.14.	Einleitung	17
2.1.15.	Einleitung	18
2.1.16.	Einleitung	19
2.1.17.	Einleitung	20
2.1.18.	Einleitung	21
2.1.19.	Einleitung	22
2.1.20.	Einleitung	23
2.1.21.	Einleitung	24
2.1.22.	Einleitung	25
2.1.23.	Einleitung	26
2.1.24.	Einleitung	27
2.1.25.	Einleitung	28
2.1.26.	Einleitung	29
2.1.27.	Einleitung	30
2.1.28.	Einleitung	31
2.1.29.	Einleitung	32
2.1.30.	Einleitung	33
2.1.31.	Einleitung	34
2.1.32.	Einleitung	35
2.1.33.	Einleitung	36
2.1.34.	Einleitung	37
2.1.35.	Einleitung	38
2.1.36.	Einleitung	39
2.1.37.	Einleitung	40
2.1.38.	Einleitung	41
2.1.39.	Einleitung	42
2.1.40.	Einleitung	43
2.1.41.	Einleitung	44
2.1.42.	Einleitung	45
2.1.43.	Einleitung	46
2.1.44.	Einleitung	47
2.1.45.	Einleitung	48
2.1.46.	Einleitung	49
2.1.47.	Einleitung	50
2.1.48.	Einleitung	51
2.1.49.	Einleitung	52
2.1.50.	Einleitung	53
2.1.51.	Einleitung	54
2.1.52.	Einleitung	55
2.1.53.	Einleitung	56
2.1.54.	Einleitung	57
2.1.55.	Einleitung	58
2.1.56.	Einleitung	59
2.1.57.	Einleitung	60
2.1.58.	Einleitung	61
2.1.59.	Einleitung	62
2.1.60.	Einleitung	63
2.1.61.	Einleitung	64
2.1.62.	Einleitung	65
2.1.63.	Einleitung	66
2.1.64.	Einleitung	67
2.1.65.	Einleitung	68
2.1.66.	Einleitung	69
2.1.67.	Einleitung	70
2.1.68.	Einleitung	71
2.1.69.	Einleitung	72
2.1.70.	Einleitung	73
2.1.71.	Einleitung	74
2.1.72.	Einleitung	75
2.1.73.	Einleitung	76
2.1.74.	Einleitung	77
2.1.75.	Einleitung	78
2.1.76.	Einleitung	79
2.1.77.	Einleitung	80
2.1.78.	Einleitung	81
2.1.79.	Einleitung	82
2.1.80.	Einleitung	83
2.1.81.	Einleitung	84
2.1.82.	Einleitung	85
2.1.83.	Einleitung	86
2.1.84.	Einleitung	87
2.1.85.	Einleitung	88
2.1.86.	Einleitung	89
2.1.87.	Einleitung	90
2.1.88.	Einleitung	91
2.1.89.	Einleitung	92
2.1.90.	Einleitung	93
2.1.91.	Einleitung	94
2.1.92.	Einleitung	95
2.1.93.	Einleitung	96
2.1.94.	Einleitung	97
2.1.95.	Einleitung	98
2.1.96.	Einleitung	99
2.1.97.	Einleitung	100
2.1.98.	Einleitung	101
2.1.99.	Einleitung	102
2.2.	Einleitung	103
2.2.1.	Einleitung	104
2.2.2.	Einleitung	105
2.2.3.	Einleitung	106
2.2.4.	Einleitung	107
2.2.5.	Einleitung	108
2.2.6.	Einleitung	109
2.2.7.	Einleitung	110
2.2.8.	Einleitung	111
2.2.9.	Einleitung	112
2.2.10.	Einleitung	113
2.2.11.	Einleitung	114
2.2.12.	Einleitung	115
2.2.13.	Einleitung	116
2.2.14.	Einleitung	117
2.2.15.	Einleitung	118
2.2.16.	Einleitung	119
2.2.17.	Einleitung	120
2.2.18.	Einleitung	121
2.2.19.	Einleitung	122
2.2.20.	Einleitung	123
2.2.21.	Einleitung	124
2.2.22.	Einleitung	125
2.2.23.	Einleitung	126
2.2.24.	Einleitung	127
2.2.25.	Einleitung	128
2.2.26.	Einleitung	129
2.2.27.	Einleitung	130
2.2.28.	Einleitung	131
2.2.29.	Einleitung	132
2.2.30.	Einleitung	133
2.2.31.	Einleitung	134
2.2.32.	Einleitung	135
2.2.33.	Einleitung	136
2.2.34.	Einleitung	137
2.2.35.	Einleitung	138
2.2.36.	Einleitung	139
2.2.37.	Einleitung	140
2.2.38.	Einleitung	141
2.2.39.	Einleitung	142
2.2.40.	Einleitung	143
2.2.41.	Einleitung	144
2.2.42.	Einleitung	145
2.2.43.	Einleitung	146
2.2.44.	Einleitung	147
2.2.45.	Einleitung	148
2.2.46.	Einleitung	149
2.2.47.	Einleitung	150
2.2.48.	Einleitung	151
2.2.49.	Einleitung	152
2.2.50.	Einleitung	153
2.2.51.	Einleitung	154
2.2.52.	Einleitung	155
2.2.53.	Einleitung	156
2.2.54.	Einleitung	157
2.2.55.	Einleitung	158
2.2.56.	Einleitung	159
2.2.57.	Einleitung	160
2.2.58.	Einleitung	161
2.2.59.	Einleitung	162
2.2.60.	Einleitung	163
2.2.61.	Einleitung	164
2.2.62.	Einleitung	165
2.2.63.	Einleitung	166
2.2.64.	Einleitung	167
2.2.65.	Einleitung	168
2.2.66.	Einleitung	169
2.2.67.	Einleitung	170
2.2.68.	Einleitung	171
2.2.69.	Einleitung	172
2.2.70.	Einleitung	173
2.2.71.	Einleitung	174
2.2.72.	Einleitung	175
2.2.73.	Einleitung	176
2.2.74.	Einleitung	177
2.2.75.	Einleitung	178
2.2.76.	Einleitung	179
2.2.77.	Einleitung	180
2.2.78.	Einleitung	181
2.2.79.	Einleitung	182
2.2.80.	Einleitung	183
2.2.81.	Einleitung	184
2.2.82.	Einleitung	185
2.2.83.	Einleitung	186
2.2.84.	Einleitung	187
2.2.85.	Einleitung	188
2.2.86.	Einleitung	189
2.2.87.	Einleitung	190
2.2.88.	Einleitung	191
2.2.89.	Einleitung	192
2.2.90.	Einleitung	193
2.2.91.	Einleitung	194
2.2.92.	Einleitung	195
2.2.93.	Einleitung	196
2.2.94.	Einleitung	197
2.2.95.	Einleitung	198
2.2.96.	Einleitung	199
2.2.97.	Einleitung	200
2.2.98.	Einleitung	201
2.2.99.	Einleitung	202
2.3.	Einleitung	203
2.3.1.	Einleitung	204
2.3.2.	Einleitung	205
2.3.3.	Einleitung	206
2.3.4.	Einleitung	207
2.3.5.	Einleitung	208
2.3.6.	Einleitung	209
2.3.7.	Einleitung	210
2.3.8.	Einleitung	211
2.3.9.	Einleitung	212
2.3.10.	Einleitung	213
2.3.11.	Einleitung	214
2.3.12.	Einleitung	215
2.3.13.	Einleitung	216
2.3.14.	Einleitung	217
2.3.15.	Einleitung	218
2.3.16.	Einleitung	219
2.3.17.	Einleitung	220
2.3.18.	Einleitung	221
2.3.19.	Einleitung	222
2.3.20.	Einleitung	223
2.3.21.	Einleitung	224
2.3.22.	Einleitung	225
2.3.23.	Einleitung	226
2.3.24.	Einleitung	227
2.3.25.	Einleitung	228
2.3.26.	Einleitung	229
2.3.27.	Einleitung	230
2.3.28.	Einleitung	231
2.3.29.	Einleitung	232
2.3.30.	Einleitung	233
2.3.31.	Einleitung	234
2.3.32.	Einleitung	235
2.3.33.	Einleitung	236
2.3.34.	Einleitung	237
2.3.35.	Einleitung	238
2.3.36.	Einleitung	239
2.3.37.	Einleitung	240
2.3.38.	Einleitung	241
2.3.39.	Einleitung	242
2.3.40.	Einleitung	243
2.3.41.	Einleitung	244
2.3.42.	Einleitung	245
2.3.43.	Einleitung	246
2.3.44.	Einleitung	247
2.3.45.	Einleitung	248
2.3.46.	Einleitung	249
2.3.47.	Einleitung	250
2.3.48.	Einleitung	251
2.3.49.	Einleitung	252
2.3.50.	Einleitung	253
2.3.51.	Einleitung	254
2.3.52.	Einleitung	255
2.3.53.	Einleitung	256
2.3.54.	Einleitung	257
2.3.55.	Einleitung	258
2.3.56.	Einleitung	259
2.3.57.	Einleitung	260
2.3.58.	Einleitung	261
2.3.59.	Einleitung	262
2.3.60.	Einleitung	263
2.3.61.	Einleitung	264
2.3.62.	Einleitung	265
2.3.63.	Einleitung	266
2.3.64.	Einleitung	267
2.3.65.	Einleitung	268
2.3.66.	Einleitung	269
2.3.67.	Einleitung	270
2.3.68.	Einleitung	271
2.3.69.	Einleitung	272
2.3.70.	Einleitung	273
2.3.71.	Einleitung	274
2.3.72.	Einleitung	275
2.3.73.	Einleitung	276
2.3.74.	Einleitung	277
2.3.75.	Einleitung	278
2.3.76.	Einleitung	279
2.3.77.	Einleitung	280
2.3.78.	Einleitung	281
2.3.79.	Einleitung	282
2.3.80.	Einleitung	283
2.3.81.	Einleitung	284
2.3.82.	Einleitung	285
2.3.83.	Einleitung	286
2.3.84.	Einleitung	287
2.3.85.	Einleitung	288
2.3.86.	Einleitung	289
2.3.87.	Einleitung	290
2.3.88.	Einleitung	291
2.3.89.	Einleitung	292
2.3.90.	Einleitung	293
2.3.91.	Einleitung	294
2.3.92.	Einleitung	295
2.3.93.	Einleitung	296
2.3.94.	Einleitung	297
2.3.95.	Einleitung	298
2.3.96.	Einleitung	299
2.3.97.	Einleitung	300
2.3.98.	Einleitung	301
2.3.99.	Einleitung	302
2.4.	Einleitung	303
2.4.1.	Einleitung	304
2.4.2.	Einleitung	305
2.4.3.	Einleitung	306
2.4.4.	Einleitung	307
2.4.5.	Einleitung	308
2.4.6.	Einleitung	309
2.4.7.	Einleitung	310
2.4.8.	Einleitung	311
2.4.9.	Einleitung	312
2.4.10.	Einleitung	313
2.4.11.	Einleitung	314
2.4.12.	Einleitung	315
2.4.13.	Einleitung	316
2.4.14.	Einleitung	317
2.4.15.	Einleitung	318
2.4.16.	Einleitung	319
2.4.17.	Einleitung	320
2.4.18.	Einleitung	321
2.4.19.	Einleitung	322
2.4.20.	Einleitung	323
2.4.21.	Einleitung	324
2.4.22.	Einleitung	325
2.4.23.	Einleitung	326
2.4.24.	Einleitung	327
2.4.25.	Einleitung	328
2.4.26.	Einleitung	329
2.4.27.	Einleitung	330
2.4.28.	Einleitung	331
2.4.29.	Einleitung	332
2.4.30.	Einleitung	333
2.4.31.	Einleitung	334
2.4.32.	Einleitung	335
2.4.33.	Einleitung	336
2.4.34.	Einleitung	337
2.4.35.	Einleitung	338
2.4.36.	Einleitung	339
2.4.37.	Einleitung	340
2.4.38.	Einleitung	341
2.4.39.	Einleitung	342
2.4.40.	Einleitung	343
2.4.41.	Einleitung	344
2.4.42.	Einleitung	345
2.4.43.	Einleitung	346
2.4.44.	Einleitung	347
2.4.45.	Einleitung	348
2.4.46.	Einleitung	349
2.4.47.	Einleitung	350
2.4.48.	Einleitung	351
2.4.49.	Einleitung	352
2.4.50.	Einleitung	353
2.4.51.	Einleitung	354
2.4.52.	Einleitung	355
2.4.53.	Einleitung	356
2.4.54.	Einleitung	357
2.4.55.	Einleitung	358
2.4.56.	Einleitung	359
2.4.57.	Einleitung	360
2.4.58.	Einleitung	361
2.4.59.	Einleitung	362
2.4.60.	Einleitung	363
2.4.61.	Einleitung	364
2.4.62.	Einleitung	365
2.4.63.	Einleitung	366
2.4.64.	Einleitung	367
2.4.65.	Einleitung	368
2.4.66.	Einleitung	369
2.4.67.	Einleitung	370
2.4.68.	Einleitung	371
2.4.69.	Einleitung	372
2.4.70.	Einleitung	373
2.4.71.	Einleitung	374
2.4.72.	Einleitung	375
2.4.73.	Einleitung	376
2.4.74.	Einleitung	377
2.4.75.	Einleitung	378
2.4.76.	Einleitung	379
2.4.77.	Einleitung	380
2.4.78.	Einleitung	381
2.4.79.	Einleitung	382
2.4.80.	Einleitung	383
2.4.81.	Einleitung	384
2.4.82.	Einleitung	385
2.4.83.	Einleitung	386
2.4.84.	Einleitung	387
2.4.85.	Einleitung	388
2.4.86.	Einleitung	389
2.4.87.	Einleitung	390

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturstudie	2
2.1. Ketamin	2
2.1.1. Chemie	2
2.1.2. Handelsformen	2
2.1.3. Pharmakologie	3
2.1.3.1. Wirkung auf das Zentralnervensystem	3
2.1.3.2. Wirkung auf das sensorische System	3
2.1.3.3. Wirkung auf die Motorik	3
2.1.3.4. Wirkung auf die Atmung	4
2.1.3.5. Wirkung auf den Kreislauf	4
2.1.3.6. Metabolismus	5
2.1.3.7. Toxikologie	6
2.1.4. Anwendung in der Humanmedizin	6
2.1.5. Anwendung in der Veterinärmedizin	6
2.1.5.1. Pferd	7
2.1.5.2. Hund	7
2.1.5.3. Wiederkäuer	7
2.1.5.4. Schwein	8
2.1.5.5. Katze	8
2.1.5.6. Zoo- und Wildtiere	8
2.1.5.7. Kleine Labortiere	9
2.1.6. Antagonisierung	9
2.2. Xylazin	10
2.2.1. Chemie	10
2.2.2. Handelsformen	10
2.2.3. Pharmakologie	11
2.2.3.1. Wirkung auf das Zentralnervensystem	11
2.2.3.2. Wirkung auf das sensorische System	11
2.2.3.3. Wirkung auf die Motorik	11
2.2.3.4. Wirkung auf die Atmung	12
2.2.3.5. Wirkung auf den Kreislauf	
2.2.3.6. Metabolismus	13
2.2.3.7. Toxikologie	13

2.2.4.	Anwendung	13
2.2.4.1.	Pferd	14
2.2.4.2.	Hund	14
2.2.4.3.	Wiederkäuer	14
2.2.4.4.	Schwein	15
2.2.4.5.	Katze	15
2.2.4.6.	Zoo- und Wildtiere	15
2.2.4.7.	Kleine Labortiere	15
2.2.5.	Antagonisierung	16
2.3.	Fentanyl	17
2.3.1.	Chemie: Fentanyl-dihydrogencitrat	17
2.3.2.	Handelsformen	17
2.3.3.	Pharmakologie	18
2.3.3.1.	Analgetische Potenz	18
2.3.3.1.1.	Schmerzteste	18
2.3.3.1.2.	Hot-Plate-Test	18
2.3.3.1.3.	Tail-Withdrawal-Test	19
2.3.3.2.	Sedativ-hypnotische Wirkung	19
2.3.3.3.	Antiemetische Wirkung	20
2.3.3.4.	Atemdepression	20
2.3.3.5.	Kardiovaskuläre Wirkung	20
2.3.3.5.1.	Myokardfunktion	20
2.3.3.5.2.	Blutdruckverhalten	21
2.3.3.5.3.	Hirndurchblutung	21
2.3.3.6.	Magen-Darm-Peristaltik	21
2.3.3.7.	Nierenfunktion	21
2.3.3.8.	Leberfunktion	22
2.3.3.9.	Verteilung	22
2.3.3.10.	Metabolismus	22
2.3.3.11.	Elimination	23
2.3.3.12.	Toxikologie und Teratologie	24
2.3.4.	Anwendung in der Humanmedizin	24
2.3.5.	Anwendung in der Veterinärmedizin	25
2.3.6.	Medikamenteninteraktion	26
2.3.7.	Antagonisierung	26

2.4.	Droperidol	27
2.4.1.	Chemie	27
2.4.2.	Handelsformen	27
2.4.3.	Pharmakologie	28
2.4.3.1.	Antipsychotische und sedierende Wirksamkeit	28
2.4.3.2.	Kataleptische Wirksamkeit	28
2.4.3.3.	Kinetische Wirkung	29
2.4.3.4.	Metabolismus und Ausscheidung	29
2.4.3.5.	Toxikologie	29
2.4.3.5.1.	Akute Toxizität	29
2.4.3.5.2.	Chronische Toxizität	30
2.4.3.6.	Teratologie	30
2.4.3.6.1.	Ratte	30
2.4.3.6.2.	Hund	30
2.4.4.	Anwendung in der Humanmedizin	31
2.4.5.	Anwendung in der Veterinärmedizin	31
2.4.6.	Antagonisierung	31
2.4.7.	Kombination	31
2.5.	Pentobarbital	32
2.5.1.	Chemie	32
2.5.2.	Handelsformen	32
2.5.3.	Pharmakologie	32
2.5.3.1.	Wirkung auf das Zentralnervensystem	32
2.5.3.2.	Wirkung auf Herz und Kreislauf	33
2.5.3.3.	Wirkung auf die Leber	33
2.5.3.4.	Metabolismus	33
2.5.3.5.	Toxikologie	34
2.5.4.	Anwendung in der Humanmedizin	34
2.5.5.	Anwendung in der Veterinärmedizin	35
2.5.5.1.	Pferd	35
2.5.5.2.	Schwein	35
2.5.5.3.	Kleine Wiederkäuer	36
2.5.5.4.	Hund	36
2.5.5.5.	Katze	37
2.5.5.6.	Kleine Labortiere	38
2.5.5.6.1.	Kaninchen	38
2.5.5.6.2.	Meerschweinchen	38

2.5.5.6.3.	Ratte	39
2.5.5.6.4.	Maus und Gerbil	39
3.	Eigene Untersuchungen	40
3.1.	Zielsetzung	40
3.2.	Material und Methodik	40
3.3.	Versuchsserie I	41
3.3.1.	Reflexprüfung und Messung der Atemfrequenz	41
3.3.2.	Beurteilung	41
3.3.3.	Versuchsverlauf	41
3.4.	Versuchsserie II	42
3.4.1.	Messung von Atmungs- und Kreislaufparametern	42
3.4.1.1.	Versuchsverlauf	42
4.	Ergebnisse	45
4.1.	Gruppe A: Ketamin/Xylazin	45
4.1.1.	Versuchsserie I: Klinische Untersuchungen	45
4.1.2.	Versuchsserie II: Untersuchungen von Atmung und Kreislauf	45
4.2.	Gruppe B: Fentanyl/Droperidol	54
4.2.1.	Versuchsserie I: Klinische Untersuchungen	54
4.2.2.	Versuchsserie II: Untersuchungen von Atmung und Kreislauf	54
4.3.	Gruppe C: Pentobarbital	63
4.3.1.	Versuchsserie I: Klinische Untersuchungen	63
4.3.2.	Versuchsserie II: Untersuchungen von Atmung und Kreislauf	64
5.	Statistische Auswertung	72
6.	Diskussion der Ergebnisse	79
7.	Zusammenfassung	84
8.	Summary	85
9.	Literatur	86

1. Einleitung

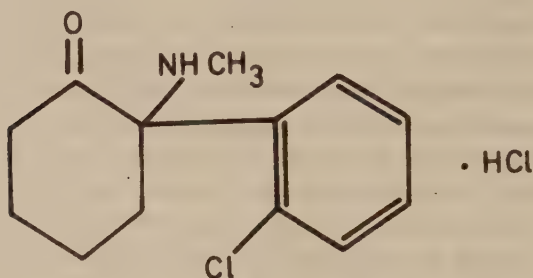
In der Literatur werden zahlreiche Anaesthesie-Verfahren für die Ratte angeboten (38). Sie reichen von Inhalations-Narkosen mit Äther, Halothan etc. über i.v., i.m. und i.p. Injektions-Narkosen bis zu oralen Applikationen (144).

Wegen der einfachen Applikations-Möglichkeit ist der Injektions-Narkose der Vorzug zu geben. Die derzeit am häufigsten angewandten Methoden sind die mit Pentobarbital, Ketamin/Xylazin und Fentanyl/Droperidol.

Es sollten klinisch verwertbare Vergleiche gemacht werden. Dazu sollten in dieser Arbeit die drei vorgenannten Anaesthesie-Methoden einander gegenübergestellt werden. Dabei sollen sowohl die klinischen Parameter als auch Kreislauf- und Atemparameter zur Wertung herangezogen werden.

- 2. Literaturstudie
- 2.1. Ketamin
- 2.1.1. Chemie

Das Ketamin-Hydrochlorid ist eine weiße, kristalline Substanz mit einem Schmelzbereich von 258° C - 261° C.



2-(o-Chlorphenyl)-2-methylamino-cyclohexan-1-on-hydrochlorid (128).

2.1.2. Handelsformen

Ketanest ^R : (Parke-Davis)	10 ml Injektionsflasche mit 50 mg Ketamin-Base/ml 20 ml Injektionsflasche mit 10 mg Ketamin-Base/ml
Vetalar ^R : (Parke-Davis)	10 ml Injektionsflasche mit 100 mg Ketamin-Base/ml

2.1.3. Pharmakologie

2.1.3.1. Wirkung auf das Zentralnervensystem

Durch alleinige Ketamingabe wird kein schlafähnlicher Zustand erzeugt, sondern eine "Kataleptoid-Anaesthesie", bei der Cornea- und Pupillenreflex erhalten bleiben (18), ebenso Pharyngeal- und Laryngealreflexe, sowie andere protektive Reflexe, wie Husten etc. Sensorische Inputs erreichen zwar rezeptive Areale, werden aber nicht an die assoziativen weitergeleitet: Es besteht eine "Dissoziative Anaesthesie" durch Entkopplung des thalamischen und des limbischen Systems vom Neokortex (21, 26, 116, 149, 175).

Folglich handelt es sich um eine kataleptisch, analgetisch und anaesthetisch wirkende Substanz ohne nennenswerte sedative oder hypnotische Eigenschaften. Analgetische und anaesthetische Reaktionen sind tierartlich verschieden:

Bei Affen, Katzen, Ratten und Mäusen treten sie ausgeprägter auf als bei Tauben, Meerschweinchen, Hunden oder Kaninchen (22).

Im EEG wurden Krampfpotentiale beim Hund oft, bei Affe und Katze selten, bei Taube, Ratte, Maus, Kaninchen und Mensch überhaupt nicht beobachtet (22, 28).

2.1.3.2. Wirkung auf das sensorische System

Bei experimentell erzeugten abdominalen Krämpfen bei Mäusen wurde unter Ketamin eine schwächere Wirkung als unter Morphinderivaten beobachtet (24). Ketamin hat keinen Einfluß auf viscerale Schmerzbahnen und bildet somit keine ausreichende Analgesie für die Thorax- und Bauchchirurgie aus; jedoch erreicht man eine ausgeprägte somale Analgesie (128, 178).

2.1.3.3. Wirkung auf die Motorik

Es tritt eine Katalepsie ein, das heißt ein akinetischer Zustand mit erhöhtem Muskeltonus und Verlust des Stellreflexes. Dies wurde bei Meerschweinchen, Ratte, Kaninchen, Katze, Hund, Affe und Mensch beobachtet (22). Es besteht eine dosis-

abhängig gesteigerte Entladungsbereitschaft spinaler Motoneuronenverbände, die mit einer Vermehrung zentrifugaler Antriebe (Retikularformation) auf die Gamma-Muskelspindel-schleife erklärbar ist (102, 106).

2.1.3.4. Wirkung auf die Atmung

Beim Affen wurden vernachlässigbare Veränderungen festgestellt (18). Hinsichtlich der Veränderung der Atmung werden von den verschiedenen Autoren keine einheitlichen Angaben gemacht (27, 32, 53, 104, 136). LANGREHR konnte beim Menschen keine Depression des Atemzentrums beobachten (106); BONATH (14) stellte beim Kaninchen einen Rückgang des Sauerstoffpartialdrucks fest und interpretiert dies als direkt atemdepressive Wirkung des Ketamin; allerdings ergab sich diese Wirkung nur bei der i.v.-Injektion; eine i.m.- oder s.c.-Injektion vermeidet diese Wirkung weitgehend.

STANLEY konnte keine Veränderung von PaO_2 und PaCO_2 feststellen (153), während andere Autoren eine respiratorische Azidose mit Anstieg des PaCO_2 und Abfall des PaO_2 messen konnten; jedoch ist hier die Prämedikation zu berücksichtigen (136, 140, 172). Beim Hund treten keine nennenswerten Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts auf (66).

2.1.3.5. Wirkung auf den Kreislauf

Nach der Injektion von Ketamin ermittelte LANGREHR ein Ansteigen von systolischem und diastolischem Druck und der Herzfrequenz um 25 % von der 3. bis zur 10. - 20. Minute (109). Das Schlagvolumen kann bis zu 74 % vergrößert sein (100). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (21, 66, 172), wo hingegen TREESE bei Versuchen an der Katze eine Abnahme des Ventrikeldruckes und des arteriellen Mitteldruckes beschreibt (169). Der zentralvenöse Druck steigt um 20 % an (52). Mc CARTHY erwähnt, daß die Kreislaufparameter je nach Tierart und Meßmethode differieren. So konnte er beim Affen eine kreislaufdepressive, beim Hund dagegen eine kreislaufstimulierende Wirkung feststellen (18).

Es gibt eine enorme Vielfalt von Erklärungsversuchen über den pharmakologischen Angriffspunkt des Ketamin am Kreislaufsystem. Da beim Menschen der periphere Widerstand gleich bleibt (109), oder sogar absinkt (100), herrscht Einigkeit zumindest darüber, daß die Herzarbeit verstärkt wird (18, 109, 164, 165, 166, 167, 168).

Eine Dosisabhängigkeit besteht in diesem Zusammenhang nicht. Nach erneuter Injektion von Ketamin steigt der Blutdruck nicht über den initial erreichten Maximalwert. Ebenso erfolgt nach schon bestehender hoher Ausgangsfrequenz des Pulses keine weitere Steigerung (109). Da Ketamin auf das Myocard eine negativ-inotrope Eigenwirkung ausübt (54, 150), ist die beim Menschen 30 %ige, bei Tieren unterschiedliche Zunahme des Herz-Zeitvolumens (109) vorwiegend auf die Frequenzsteigerung zurückzuführen.

2.1.3.6. Metabolismus

Sowohl in der Gewebeverteilung als auch in der Biotransformation verhält sich Ketamin tierartlich unterschiedlich (20). Die Plasmakonzentration zeigt einen zweigipfeligen Verlauf mit einem Maximum wenige Minuten p.i. und einem sich wesentlich später (Mensch 1 - 2 Stunden) einstellenden Spitzenwert (128).

WIEBER erklärt dieses Verhalten mit dem "2-Compartment-Modell", wonach Serum und Gehirn den einen Pool und das übrige Gewebe den anderen darstellt (179). Der anaesthetische Effekt wird in der ersten Phase erreicht, darauf folgt rasch eine Rückverteilung hauptsächlich in Körperfett, Leber und Nieren (20), woran sich mit der Rückkehr von Metaboliten aus dem Gewebe die zweite Phase anschließt, die gekennzeichnet ist durch die wesentlich längere Halbwertszeit und somit entsprechend langem Nachschlaf (20, 30, 108).

Der Abbau erfolgt zum größten Teil in der Leber (21); die dabei entstehenden insgesamt 4 Metaboliten werden hauptsächlich über den Harn und zu etwa 5 % über die Faeces ausgeschieden (128). CHANG vermutet außerdem einen enterohepatischen Kreislauf mit Ausscheidung über die Galle und Reabsorption im Darm (20).

2.1.3.7. Toxikologie

Nach CHEN und KAUMP ist sowohl die akute als auch die chronische Toxizität von Ketamin gering (21, 90). Die LD₅₀ für Mäuse und Ratten liegt bei 225 mg/kg, was in etwa dem 100-fachen der i.v.- und dem 20-fachen der i.m.-Dosis für den Menschen entspricht.

Bei langfristiger Gabe von Ketamin über 6 Wochen wurden außer eingeschränkter Nahrungsaufnahme und leichtem Gewichtsrückgang keine beachtenswerten klinischen Veränderungen beobachtet. Beim Hund registrierte KAUMP eine transiente Erhöhung des Serumcholesterins, des Reststickstoffs und der alkalischen Phosphatase- und Transaminase-Werte, die sich nach Absetzen des Präparates normalisierten (90). Beim Affen kam es zu geringer Beschleunigung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit und zu leichtem Anstieg der Leukozyten-Werte. Ein kumulativer Effekt trat nicht auf (21). Lokale Gewebereizungen oder teratogene Effekte wurden nach Ketamin-Gabe nicht festgestellt (128).

2.1.4. Anwendung in der Humanmedizin

In der Humanmedizin bietet Ketamin wegen seiner risikoarmen Anwendung eine Fülle von Indikationen bei kurzdauernden chirurgischen Eingriffen, in der Diagnostik und als Einleitungs- und Kombinationsanaesthetikum (89, 107, 157, 185).

Die Dosierungen liegen für die intravenöse Injektion zwischen 1.0 und 4.5 mg/kg und für die intramuskuläre zwischen 6.5 und 13 mg/kg (128).

2.1.5. Anwendung in der Veterinärmedizin

In der Veterinärmedizin wird Ketamin allein ungern wegen seiner Katalepsie-Auslösung gegeben. Es sei denn bei Manipulationen am Schlund oder bei Maßnahmen, bei denen Schlundreflexe erhalten bleiben sollten.

2.1.5.1. Pferd

Beim Pferd erzeugen 1 - 2 mg/kg - wenn überhaupt, dann nur bei schneller i.v.-Injektion - einen "neuroleptieähnlichen" Zustand.

Bei zusätzlicher Applikation der selben Menge intramuskulär kommt es für etwa 30 Minuten zum Verlust der Stehfähigkeit und gleichzeitig zu Dyspnoe mit stark erhöhter Atemfrequenz, ohne daß eine sicher ausreichende Anaesthesie - z. B. zur Kastration - erreicht worden wäre (45).

2.1.5.2. Hund

Allein mit Ketamin wird beim Hund keine ausreichende Analgesie erzeugt. MÜLLER schlägt deshalb folgende i.m.-Kombinations-Injektion vor (120): 10 - 15 (höchstens 20) mg/kg Ketamin bei ruhigen Tieren großer Rassen kombiniert mit 0.6 mg/kg Diazepam und 1.0 mg/kg Xylazin.

2.1.5.3. Wiederkäuer

Bei Kühen erzielt eine Einleitung von 2 mg/kg rasch i.v. und eine anschließende Dauertropfinfusion von etwa 0.04 mg/kg/min einen ausreichend operationsfähigen Zustand für Laparotomien und andere chirurgische Eingriffe (46).

In einer Dosierung von einleitend 2 mg/kg i.v. und anschließender Dauertropfinfusion von 8 mg/Tier/min wurde Ketamin von TAYLOR (161) bei experimentellen gynäkologischen Operationen an trächtigen Schafen angewandt. Hierbei wurde als besonders angenehm die Aufrechterhaltung des Schluckreflexes empfunden, da Schafe in Narkose zu besonders starker Salivation und Pantentympanie neigen. Weitere Dosierungshinweise und Erfahrungen mit anderen Wiederkäuern wurden von LANGREHR und MÜLLER (105) und WIESNER (180, 181) veröffentlicht.

2.1.5.4. Schwein

Beim Schwein wird Ketamin zur Einleitung oder in Kombination mit Thiopental, Halothan, Lidocain, Propionylpromazin, Xylazin oder Azaperon in einer Dosierung von 15 - 20 mg/kg i.m. verwendet (139, 152, 162).

MAYR (113) gibt beim Läuferschwein 16 - 18 mg/kg i.m. und erzielt eine Narkose von ca. 10 Minuten.

Beim Zwergschwein konnten BECKER und STAUFFER mit 10 mg/kg Ketamin zusammen mit 0.5 mg/kg Azaperon i.m. eine ausreichende Prämedikation für eine sich daran anschließende Inhalationsnarkose erzielen (7).

2.1.5.5. Katze

Die Einführung von Ketamin in die Katzennarkose wird wegen seiner günstigen Eigenschaft bei dieser Tierart einhellig als Fortschritt angesehen (12, 13, 44, 67, 126, 146).

5 mg/kg i.m. erzielen eine Sedierung für verschiedene Manipulationen; mit 20 mg/kg s.c. können kleinere Eingriffe vorgenommen werden (34).

In Kombination mit 2 mg/kg Xylazin wird mit 10 - 20 mg/kg Ketamin s.c. oder i.m. ein ausreichend tiefes Toleranzstadium von 30 - 45 Minuten Dauer erreicht (104, 126), wobei eine Prämedikation mit 0.15 mg/kg Atropin günstig ist (37).

LAGERWEIJ empfiehlt aufgrund von Vergleichsuntersuchungen eine Kombination von 20 mg/kg Ketamin mit 0.2 mg/kg Acetylpromazin-Maleat und 0.06 mg/kg Atropin i.m. (104).

SZAPPANYOS empfiehlt eine Kombination mit 0.3 mg/kg Diazepam und 1.0 mg/kg Droperidol i.m. (159).

2.1.5.6. Zoo- und Wildtiere

Bei Zoo- und Wildtieren wird im allgemeinen nur eine i.m.-Applikation eines Narkotikums, z. B. mittels des Teleinjekt-Systems (180) möglich sein. LANGREHR und MÜLLER (105) empfehlen eine Dosis von 10 - 20 mg/kg für verschiedene Tierarten, bei Großkatzen jedoch nur 7 - 8 mg/kg, da diese mit Konvulsionen reagieren können (51).

Beim Pavian hat sich folgende Kombination bewährt: 10 mg/kg Ketamin mit 0.02 mg/kg Fentanyl i.m., dazu i.v. 1.0 mg/kg Droperidol. Dies bewirkt eine Narkose von 30 Minuten Dauer (38).

Weitere detaillierte Dosisempfehlungen sind bei HATLAPA und FRITSCH zu entnehmen (61).

2.1.5.7. Kleine Labortiere

Für Ratte und Maus empfehlen ERHARDT et al. (38) eine Kombination von 100 mg/kg Ketamin mit 16 mg/kg Xylazin i.m. Ebenso WEISBROTH und FUDENS (176). Bei dieser Dosierung ist die Wirkdauer der einmaligen Injektion 90 - 120 Minuten. Eine Verlängerung und Vertiefung dieser Narkose kann mit 1/4 der Basisdosierung i.m. vorgenommen werden.

Für das Kaninchen bestehen unterschiedliche Angaben über eine ausreichende Dosis von Ketamin. Für weniger schmerzhaftes Eingriffe wird eine Dosierung von 34 - 37 mg/kg Ketamin mit zusätzlicher Lokalanaesthetie, zur Bulbusextirpation eine Dosierung von 40 und zur Kastration eine Dosierung von 50 mg/kg Ketamin empfohlen. Es werden insgesamt Dosierungen von 11 mg/kg bis zu 100 mg/kg beschrieben (38, 105, 113, 154, 160, 163, 171, 173, 176, 181, 183).

Nach Erfahrungen von HARABACZ (60) konnte beim Kaninchen mit 50 mg/kg Ketamin i.m. zusammen mit 4 mg/kg Xylazin i.m. über mindestens 30 Minuten eine zufriedenstellende Anaesthetie erzielt werden.

Nach neueren Untersuchungen bewirkt die Narkose des Kaninchens mit Ketamin/Xylazin i.v. einen signifikanten Anstieg des Plasma-Histaminspiegels (25).

2.1.6. Antagonisierung

SCHMID (145) empfiehlt zur Antagonisierung unerwünschter Nebeneffekte unter Ketamin Tropa-Alkaloide, Benzhydrylderivate oder Phenodiazepinderivate, weiterhin Glykol- oder Benzodiazepinderivate zur Hemmung der Katalepsie und zur Aufhebung der Wirkungen an Herz, Kreislauf und Auge Butyrophenonderivate (Dämpfung der *Formatio reticularis*).

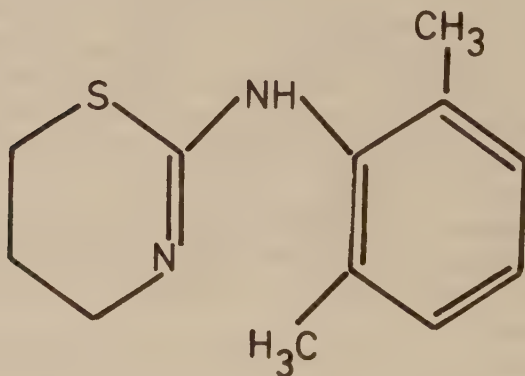
2.2. Xylazin

Wie aus den Literaturstellen ersichtlich, wird Xylazin am häufigsten zur Kombination mit Ketamin verwendet.

2.2.1. Chemie

Bei Screening-Tests, die BEHNER et al. (8) 1962 an Laboratorien durchführten, erwies sich eine Substanz aus der Gruppe der Thiazine als ein stark wirkendes Sedativum, das zudem analgetisch und muskelrelaxierend wirkte. Es handelte sich um farblose, bitter schmeckende Kristalle mit dem Molekulargewicht von 256.8.

Das Salz ist in Wasser und Methanol leicht, in Äther und Chlorophorm sehr schwer und in Hexan nicht löslich.



2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-Thiazin-hydrochlorid

2.2.2. Handelsformen

Das von den Farbenfabriken Bayer AG unter der Bezeichnung Bay Va 1470 entwickelte Xylazin ist als 2 %ige Lösung bzw. Trockensubstanz unter dem Namen Rompun^R - im angelsächsischen Raum Xylazine^R - im Handel.

2.2.3. Pharmakologie

Xylazin erzeugt einen Schlafzustand, der durch äußere Reize unterbrochen werden kann. Es zeigt muskelrelaxierende und analgetische sowie sekretionshemmende und antihypertensive Wirkungen (101, 182).

2.2.3.1. Wirkung auf das Zentralnervensystem

Die Wirkungsweise des Xylazin weist nach Untersuchungen von KRONENBERG et al. (101) sowie SAGNER et al. (143) Ähnlichkeiten mit der des Morphins auf, ohne daß beide Substanzen chemisch verwandt wären. Von HOFFMEISTER (68) aufgezeichnete Elektroenzephalogramme zeigten große Ähnlichkeit mit dem natürlichen Schlaf. Ebenso wie der sedativ-hypnotischen Wirkung wird auch der Muskelrelaxation eine zentrale Ursache zugeschrieben, und zwar über eine Hemmung der Interneuronen. Bei Mäusen und Ratten tritt eine Sedierung erst bei höheren als den analgetisch wirksamen Dosen auf (101, 143).

2.2.3.2. Wirkung auf das sensorische System

Die analgetische Wirkung ist sehr großen tierartlichen und sogar rassenspezifischen Schwankungen unterworfen (143). Um eine eventuelle Überdosierung zu vermeiden, hat sich die zusätzliche Anwendung von Lokalanaesthetika zur Erreichung lokaler Schmerzfreiheit bewährt (23, 55, 117, 141).

2.2.3.3. Wirkung auf die Motorik

Die Muskelererschaffung verläuft über eine zentrale Blockade der Interneuronen. Die dazu notwendige Dosis ist stark von der Tierart abhängig. So erfolgt ein spontanes Niederlegen beim Rind nach Applikation von 0.1 - 0.3 mg/kg, beim Hund von 1.0 mg/kg, während Pferde selbst nach einer Dosis von 1.5 mg/kg stehenbleiben (93, 143).

2.2.3.4. Wirkung auf die Atmung

Von vielen Autoren wurde übereinstimmend bei sämtlichen Tierarten eine mehr oder weniger starke Atemfrequenzerniedrigung festgestellt (11, 104, 111, 117, 143).

Die von KHAMIS et al. (96) beschriebene initiale Frequenzerhöhung beim Dromedar dürfte kaum eine spezifische pharmakologische Wirkung des Xylazins darstellen.

De MOOR und DESMET (117) fanden beim Rind eine Herabsetzung des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks, während der PaCO_2 nicht signifikant erhöht war.

CLARKE und HALL (23) beschreiben einen Anstieg des PaCO_2 von 35.5 auf 45 mmHg 30 Minuten nach der i.m.-Injektion von 3.0 mg/kg Xylazin beim Pferd, während andere Autoren keine signifikante Änderung der Blutgase bei dieser Tierart feststellen konnten (49, 50, 94).

In Kombination mit Ketamin wurde bei Katze, Ratte und Kaninchen ein Abfall des PaO_2 bei gleichzeitigem Anstieg des PaCO_2 gemessen (39, 104, 125).

Beim Rind erfolgt eine leichte Erhöhung des pH, des Standardbicarbonats und des Basenüberschusses, die jedoch nicht signifikant ist. Es besteht also lediglich eine Neigung zur metabolischen Alkalose, die nicht manifest wird (117). Auch beim Pferd tritt keine signifikante Änderung des arteriellen pH auf (94).

2.2.3.5. Wirkung auf den Kreislauf

Bei den verschiedenen untersuchten Tierarten wurde übereinstimmend festgestellt, daß in einem stabilisierten Zustand - etwa 30 Minuten p. i. von Xylazin - sowohl Puls und Blutdruck als auch Herzzeitvolumen signifikant abgefallen waren (6, 11, 23, 62, 94, 141, 143, 152).

Der Hypotension geht jedoch ein initialer Blutdruckanstieg voraus, außer bei Rind, Ratte und Schaf. Bei diesen Tierarten

zeigt sich ein primärer Blutdruckabfall (6, 55, 121, 143). Lediglich BERGSTEN und REJNÖ (10) beschreiben als einzige Autoren auch beim Pferd einen primären Druckabfall ohne initialen Anstieg.

2.2.3.6. Metabolismus

Radioaktiv markiertes Xylazin wurde Ratten oral verabreicht und zeigte dort eine Resorption von 95 % bei einer biologischen Halbwertszeit von 5 Minuten. Bei intravenöser Applikation ist die Substanz bereits nach 2 Minuten nicht mehr im Blut nachzuweisen. Anfänglich diffundiert Xylazin bevorzugt in die Niere und das Zentralnervensystem, danach erfolgt innerhalb von 24 Stunden eine Umverteilung und Metabolisierung in Pankreas, Schilddrüse, Leber und Kopfdrüsen. Ausgeschieden wird Xylazin zu 70 % über den Harn und zu 30 % über die Faeces (35).

1 % der applizierten Dosis erscheint beim Rind unverändert im Harn; der Rest wird über etwa 20 Metaboliten ausgeschieden, von denen der wichtigste das 1-Amino-2,6-dimethyl-benzol (ADB) ist. In Milch und Muskelfleisch werden keine nennenswerten Rückstände gefunden (137).

2.2.3.7. Toxikologie

Der akute Toxizitätstest mit Mäusen ergab folgende LD_{50} -Werte: 43 mg/kg i.v., 121 mg/kg s.c., 240 mg/kg p.o. (143). Der chronische Toxizitätstest mit Ratten ergab keine nennenswerten Befunde. Bei hochträchtigen Kühen wurde nach Xylazin-Applikation ein erhöhter Tonus der Uterusmuskulatur mit Neigung zum Verkälben und zur Nachgeburtsverhaltung festgestellt (141).

2.2.4. Anwendung

Xylazin wird nur in der Veterinärmedizin verwendet

2.2.4.1. Pferd

Bei der Verwendung von Xylazin als Monoanaesthetikum besteht die Gefahr, daß die Sedation durchbrochen werden kann; deshalb sollte es immer mit einem Analgetikum kombiniert werden (43, 151).

Für leichtere Eingriffe und Untersuchungen läßt sich eine bis zu einer Stunde andauernde Sedation mit 0.9 mg/kg Xylazin i.v. erreichen, wobei die Standfestigkeit erhalten bleibt (92, 93).

Bewährt hat sich Xylazin als Prämedikation zu Polamivet (43), Thiogenal, Chloralhydrat, Thiogenal-Gujakolglyzerinäther (170), Propionylpromazin-Polamivet und zur Epiduralanaesthesie (36).

2.2.4.2. Hund

Für den Hund liegen die verschiedensten Dosisempfehlungen vor, die von 0.5 mg/kg (119) über 2.0 mg/kg (3) bis zu 5.0 mg/kg (2) reichen.

Im allgemeinen herrscht die Ansicht vor, daß zur sicheren Herstellung eines operationsfähigen Zustandes eine zusätzliche Lokalanästhesie oder eine Kombination mit anderen Narkosemitteln vorgenommen werden sollte (111, 146). MÜLLER (120) berichtet von guten Ergebnissen bei der Neurolepanalgesie mit 0.6 mg/kg Diazepam, 10 - 20 mg/kg Ketamin und 1.0 mg/kg Xylazin.

2.2.4.3. Wiederkäuer

Wegen seiner dosisabhängigen Vielseitigkeit hat sich Xylazin sehr schnell einen festen Platz in der Rinderpraxis erobert. Es wird mit folgenden Standarddosierungen gearbeitet:

- I 5 mg/100 kg
- II 10 mg/100 kg
- III 20 mg/100 kg
- IV 30 mg/100 kg

wobei bei Dosis III das Stehvermögen meist nicht mehr erhalten ist und Dosis IV nur in Sonderfällen (nicht domestizierte Tiere) sowie bei sehr schmerzhaften oder langwierigen Operationen eingesetzt werden soll (nach vorherigem Futterentzug).

Eher wird eine niedrige Dosierungsstufe gewählt, die in Verbindung mit einer epiduralen oder lokalen Anaesthesie ausreicht für Eingriffe wie Kaiserschnitt oder Fremdkörperoperation (6).

Für das Schaf empfiehlt STAUB (155) initial die Dosis IV, wobei noch um 50 % nachdosiert werden kann.

2.2.4.4. Schwein

Beim Schwein hat sich Xylazin nicht bewährt, da die wirksame Dosis mit 20 - 25 mg/kg sehr hoch liegt und dabei Nebenwirkungen wie Exzitationen auftreten (143, 152).

2.2.4.5. Katze

Mit 2 - 4 mg/kg Xylazin läßt sich eine gute Sedation erreichen; bei schmerzhaften Eingriffen sollte jedoch für eine unterstützende Analgesie gesorgt werden.

Zur Verminderung des Speichelflusses ist eine Prämedikation mit Atropin vorteilhaft (37, 44, 104).

Kombination mit Ketamin siehe dort (S. 8).

2.2.4.6. Zoo- und Wildtiere

Wegen des geringeren Volumens eignen sich höher konzentrierte Xylazin-Lösungen in einer Projektilspritze besonders zur ersten Immobilisation beim Einfangen von Wildtieren. BAUDITZ (5), der auch eine Zusammenstellung der verschiedenen Präparate mit den Dosierungen gibt, konnte stets eine ausreichende Sedierung erzielen.

Weitere Vorschläge liegen von HATLAPA und FRITSCH (61), KLÖPPEL (97) und WIESNER (180, 181) vor.

2.2.4.7. Kleine Labortiere

Für Ratte, Maus und Kaninchen wird die Kombination mit Ketamin empfohlen. Dosierung und Anwendung siehe im entsprechenden Kapitel unter Ketamin.

2.2.5. Antagonisierung

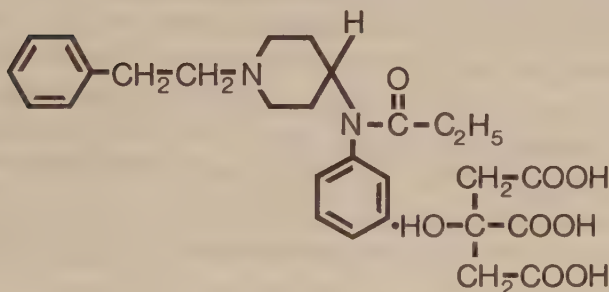
Nach ERHARDT et al. (38) hat sich zur Antagonisierung der Bradycardie und der Atemfrequenzverlangsamung die Gabe von Atropin bewährt.

Pervitin als "Antidot" hebt in wenigen Minuten die Wirkung des Xylazin auf (3).

2.3. Fentanyl

Fentanyl wurde von JANSSEN 1962 synthetisiert. Es hat morphinähnliche Eigenschaften und ist ein starkes Analgetikum.

2.3.1. Chemie: Fentanyl-dihydrogencitrat



N-phenyl-N-(1-(2-phenylaethyl)-4-piperidinyl)propanamid-2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1 : 1)

2.3.2. Handelsformen

Originalpackungen:

5 Ampullen 0.157 mg zu 2 ml Injektionslösung
 5 Ampullen 0.785 mg zu 10 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:

50 Ampullen 0.157 mg zu 2 ml Injektionslösung
 50 Ampullen 0.785 mg zu 10 ml Injektionslösung

Fentanyl-Janssen unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung.

2.3.3. Pharmakologie

2.3.3.1. Analgetische Potenz

Fentanyl zählt zu den potentesten synthetischen Analgetika. Die analgetische Potenz - bezogen auf Morphin = 1 - für Fentanyl ist in der Literatur bei parenteraler Gabe mit 70 bis 200 angegeben (19).

Fentanyl zeichnet sich in Folge der hohen Lipoidlöslichkeit durch einen sehr kurzfristigen Wirkungseintritt (unter 60 Sekunden) aus. Die kurze Wirkungsdauer (ca. 20 - 30 Minuten) ermöglicht eine adäquate Steuerbarkeit von Fentanyl (102).

Eine wesentliche Forderung an ein Analgetikum bei der Neuroleptanalgesie ist das Erreichen einer chirurgischen Analgesie von bestimmter Dauer durch eine anwendungssichere Dosis.

Zur Untersuchung dieser Eigenschaften benötigt man ein Verfahren zur Messung der analgetischen Potenz beim Tier.

2.3.3.1.1. Schmerzteste

Zur Bestimmung der analgetischen Wirksamkeit gibt es verschiedene Verfahren, bei denen Schmerzreize gesetzt werden, die eine Reaktion des Versuchstiers zur Folge haben, welche gemessen werden kann. Die Schmerzstimulation kann mechanisch, thermisch, chemisch oder elektrisch erfolgen. Das Versuchstier reagiert durch Krümmen, Springen, Beißen, Schreien, Pfotenlecken oder Einziehen des Schwanzes (71, 78).

2.3.3.1.2. Hot-Plate-Test

Im Hot-Plate-Test werden die analgetische Potenz, der Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer von Morphin und Fentanyl verglichen, wobei sich Fentanyl als extrem starkes (ca. 400 x stärker als Morphin) und kurzwirkendes Analgetikum mit sofortigem Wirkungseintritt auszeichnet (40, 71, 78).

2.3.3.1.3. Tail-Withdrawal-Test

Beim standardisierten Rattenschwanztest (78) wird das Zurückziehen des Schwanzes nach Eintauchen in Wasser von 55 ° C gemessen. Bei normalen Kontrollratten erfolgte diese Reaktion sofort nach Eintauchen, d.h. innerhalb von 5 Sekunden. Werden Ratten mit niedrigen Dosen eines "Morphinomimetikums" behandelt, so tritt das Zurückziehen später ein. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 6 und 10 Sekunden. Die verlängerten Reaktionszeiten bedeuten eine signifikante Zunahme gegenüber den Kontrollen und gelten als Ausdruck einer leichten bis mäßigen Analgesie.

Durch hohe Analgetika-Dosen kann die Reaktion völlig unterdrückt werden. Bleiben sie 10 Sekunden lang aus - ein längeres Eintauchen wird zur Vermeidung von Beschädigungen des Rattenschwanzes nicht zugelassen - so spricht man von chirurgischer Analgesie. Diese Methode eignet sich in erster Linie zur Messung der Analgesiestärke.

Als Kriterium im Rattenschwanztest wurde die völlige Blockade der Reaktion, also das Äquivalent der chirurgischen Analgesie gewählt.

Die Resultate werden als ED₅₀-Werte in mg/kg angegeben.

Bei Fentanyl ergab sich ein niedrigster ED₅₀-Wert von 0.011 mg/kg i.v. zum Zeitpunkt der Maximalwirkung; die LD₅₀ liegt bei 3.05 mg/kg. Somit ergibt sich ein Sicherheitsindex von 1 : 277.

2.3.3.2. Sedativ-hypnotische Wirkung

Die pharmakologischen Eigenschaften von Fentanyl stimmen beim Menschen mit den übrigen morphinartigen Analgetika qualitativ weitgehend überein. Fentanyl induziert wie Morphin bereits in kleinen Dosen (ab 0.15 mg/erwachsene Person) eine gewisse Schlafbereitschaft. Unter subhypnotischen Mengen berichten die Patienten häufig über ein Wärme- und Entspannungsgefühl, während die Auffassungsgabe und Konzentration abgeschwächt und die Angstreaktionen gedämpft wurden. Euphorie wurde bei mehr als 1/3 aller Patienten registriert (56).

2.3.3.3. Antiemetische Wirkung

Obwohl die hochwirksamen Analgetika als Emetika gelten, antagonisiert Fentanyl das Apomorphinerbrechen des Hundes (48).

2.3.3.4. Atemdepression

Fentanyl besitzt eine ausgeprägte zentrale atemdepressori-sche Wirkung. Es kann in höheren Dosen (über 0.1 mg/Person) innerhalb von 3 Minuten zum Atemstillstand führen.

Unter Fentanyl werden die Atembewegungen erst unregelmäßig und flach, bis endlich kurze Atempausen, zeitweise unterbrochen von tiefen Atemzügen, folgen. Die Atempausen traten jeweils in Expirationsstellung ein (9).

Atemdepression läßt sich bei der Ratte unter Fentanyl nur schwer quantifizieren. Obwohl dieses Phänomen durch alle bekannten Narkotika hervorgerufen wird, bestehen doch relative Unterschiede, die möglicherweise praktische Bedeutung haben.

Beim wachen Hund setzt ohne Prämedikation, Anaesthesie und Beatmung eine Senkung des arteriellen PO_2 nach 0.0125 mg/kg Fentanyl ein.

Bei 0,1 mg/kg wird ein Maximum erreicht. Der arterielle pCO_2 ist nach 0.1 und 0.2 mg/kg i.v. erhöht. Die stärkste pH-Wert-Senkung wird durch 0.1 mg/kg erreicht (127).

Die atemdepressori-sche Wirkung von Fentanyl wurde durch arterielle Blutanalysen vor, während und nach NLA-Narkosen bzw. einzelnen Applikationen von Fentanyl bestätigt. Mittlere bis stärkere pCO_2 -Anstiege, Sauerstoffsättigungsverluste bzw. Abnahmen des Sauerstoffpartialdrucks sowie Verschiebungen des pH-Wertes waren dosisabhängig (69, 118, 142, 158).

2.3.3.5. Kardiovaskuläre Wirkung

2.3.3.5.1. Myokardfunktion

Experimentelle Untersuchungsergebnisse am Ganztier, am Herz-Lungen-Präparat bzw. am isolierten Kapillarmuskel schließen ausgeprägt negativ-inotrope Wirkungen des Analgetikums Fentanyl in therapeutischen Dosierungen weitgehend aus (41, 133).

2.3.3.5.2. Blutdruckverhalten

Fentanyl zeigte in zahlreichen tierexperimentellen und human-medizinisch-klinischen Untersuchungen eine dosisabhängige hypotensive Wirkung, die durch eine Abnahme des peripheren Widerstandes und/oder eine Erniedrigung des Herzzeitvolumens erklärt wird (1, 95, 130, 131).

2.3.3.5.3. Hirndurchblutung

Im Tierexperiment führte Fentanyl bei Normokapnie zu einer geringen Zunahme des zerebralen Gefäßwiderstandes, einer signifikanten Erniedrigung der Hirndurchblutung und der zerebralen Sauerstoffaufnahme, ohne daß eine wesentliche Korrelation zwischen peripherer Blutdruckabnahme und Minderung der Hirndurchblutung bestand (115, 134, 138).

2.3.3.6. Magen-Darm-Peristaltik

Analgetika hemmen die normale Peristaltik und verursachen so eine Obstipation.

Dieser Effekt ist im Tierversuch ausnutzbar durch den Rizinus-Öl-Test. Hierbei wird den Versuchstieren Rizinusöl oral verabreicht. Nach spätestens einer Stunde zeigt sich bei den Tieren eine Diarrhoe. Analgetika, vor allem morphinähnliche, hemmen diesen Effekt.

Im Gegensatz zu Morphin zeigte Fentanyl in analgetisch wirkenden Dosen keine Hemmung der Darmmotilität (29).

WEIDRINGER et al. (174) konnten jedoch am Kaninchen bei Dosen von 0.012 mg/kg Fentanyl eine initiale Darmmotilitätshemmung feststellen, die nach ca. 30 Minuten wieder aufgehoben war.

2.3.3.7. Nierenfunktion

Über die Wirkung auf die Nierenfunktion wird über Fentanyl in Kombination mit Droperidol berichtet.

Unter Droperidol und Fentanyl nahm die Durchblutung der Nieren unabhängig von der Kreislaufsituation stark zu. Somit eignen sich diese Präparate für die Anaesthesie von Patienten, bei

denen u.a. Oligurie infolge Schockwirkung zu befürchten war, bzw. schon eingetreten ist.

In einer vergleichenden Studie verschiedener Anaesthetika konnte gezeigt werden, daß unter Droperidol und Fentanyl die geringste Alteration der Nierenfunktion auftrat (4, 40, 91).

2.3.3.8. Leberfunktion

Im Gegensatz zu Halothan oder Chloroform konnte für Droperidol und Fentanyl keine hepatotoxische Wirkung nachgewiesen werden. Die Cholesterinaseaktivität, ein empfindlicher Indikator für Funktions- und Aktivitätsstörungen, blieb unter der Gabe von Droperidol und Fentanyl nahezu unverändert. Klinische Untersuchungen erbrachten darüber hinaus den Beweis, daß Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel der Leber nicht gestört werden. Dadurch weist die Neuroleptanalgesie gegenüber den halogenierten Inhalationsnarkotika, besonders bei leberkranken Patienten, deutliche Vorteile auf (31, 40, 57, 147).

2.3.3.9. Verteilung

Nach intravenöser Applikation von 0.31 mg/kg ^3H -Fentanyl an Wistarratten kommt es innerhalb von 15 Minuten zu Maximalkonzentrationen in Gehirn und Leber.

95 % der im Gehirn und Blut wiedergefundenen Radioaktivität in den ersten 30 Minuten stammen von Fentanyl. Es sind jedoch bereits 15 Minuten nach Injektion wesentliche Mengen an Metaboliten in der Leber nachweisbar (87).

2.3.3.10. Metabolismus

Nach intravenöser Applikation von ^3H -Fentanyl (0.31 mg/kg) wurde eine schnelle Metabolisierung beobachtet. Der metabolische Hauptabbauweg ist die oxydative Dealkylierung, die zur Phenylessigsäure führt. Dieser Metabolit besitzt keine analgetischen Eigenschaften. Ein anderer metabolischer Abbauweg ist möglich, wenn eine Überlastung der oxydativen Dealkylierung vorliegt.

Fentanyl wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert (87).

2.3.3.11. Elimination

Nach intravenöser Applikation von 0.31 mg/kg ^3H -Fentanyl setzt die Elimination von Fentanyl aus Leber, Gehirn und Blut 30 Minuten nach der Injektion ein. Da Fentanyl identische Halbwertszeiten in den untersuchten Organen besitzt, verlaufen die Eliminationskurven im wesentlichen parallel. Die Konzentration der Metaboliten im Gehirn und Blut nimmt innerhalb der ersten 60 Minuten stark zu, während die Ausscheidung langsamer als die von Fentanyl erfolgt.

Der größte Teil von Fentanyl und seinen Metaboliten wird innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt gleichmäßig über den Urin und die Faeces. Etwa 25 % Fentanyl sind unverändert, vorwiegend in den Faeces, nachweisbar.

Bei Kaninchen kann eine rasche Ausscheidung aus dem Plasma nach intravenöser Injektion nachgewiesen werden. 99 % der injizierten Dosis sind bereits innerhalb von 5 Minuten aus dem Plasma verschwunden, nach 30 Sekunden können 24 % der Dosis in der Lunge nachgewiesen werden. Gleichzeitig tritt die höchste Konzentration (1 %) im Gehirn auf. Die Lunge zeigt 5 - 10 Minuten nach der Injektion eine Depot-Funktion für die Umverteilung von Fentanyl.

Nach den pharmakokinetischen Untersuchungen läßt sich eine dreiphasige Ausscheidung von Fentanyl aus Plasma und Serum ableiten. Die Initialphase verläuft sehr schnell und weist eine Halbwertszeit von ca. 2 Minuten auf. Die Substanz wird dann von den stark durchbluteten Organen aufgenommen, z. B. Lunge, Nieren, Herz und Gehirn. In der nächsten Phase erfolgt eine Umverteilung, wobei Lunge, Nieren und Herz einflußreicher als das Gehirn sind. Die Plasmahalbwertszeit von Fentanyl beträgt hier etwa 10 Minuten. In der dritten Phase, die Metabolismus und Ausscheidung widerspiegelt, beträgt die Plasmahalbwertszeit von Fentanyl etwa 170 Minuten (112, 127).

2.3.3.12. Toxikologie und Teratologie

Die akute Toxizität von morphinähnlichen Analgetika ist durch die Atemdepression gekennzeichnet. Für Ratten ergaben sich die in der folgenden Tabelle aufgeführten Werte.

	Fentanyl	Morphin
letale Dosis (LD_{50})	9.5 mg/kg	560 mg/kg
effektive Dosis (ED_{50})	0.013 mg/kg	3.5 mg/kg
Therap.Breite (LD_{50}/ED_{50})	730	160

Im Vergleich zu Morphin ergibt sich ein auffallend breiter Toleranzbereich mit der daraus resultierenden therapeutischen Sicherheitsbreite (48).

Bei der Prüfung der chronischen Toxizität erhielten Ratten und Hunde täglich intramuskuläre und intravenöse Injektionen von 0.1 bzw. 1.0 mg/kg Fentanyl über 4 Wochen. Sämtliche untersuchten Parameter wie Hämoglobin, Hämatokrit, weißes und Differentialblutbild, die gesamte Fermentdiagnostik sowie die histopathologischen Untersuchungen incl. Organgewichte blieben bei der Gabe von adäquaten, klinisch gebräuchlichen Dosen unverändert. Fentanyl erwies sich, auch bei regelmäßig wiederholter Injektion, als weitgehend atoxisch.

Embryotoxische und teratogene Effekte wurden bis zu einer Dosis von 0.31 mg/kg subcutan während der 21 Trächtigkeitstage über drei Rattengenerationen nicht beobachtet. Abweichungen von der Anzahl der Eisprünge, der Größe und dem Gewicht der Würfe oder sonstige Auffälligkeiten wurden ebenfalls nicht beobachtet (84, 85).

2.3.4. Anwendung in der Humanmedizin

Die typische NLA-Technik wird von HENSCHEL (64) wie folgt beschrieben:

Als Prämedikation erhält der Patient eine halbe bis eine dreiviertel Stunde vor Anaesthesiebeginn 0.05 - 0.15 mg Fentanyl in der Mischspritze zusammen mit 2.5 - 7.5 mg Droperidol und 0.25 mg Atropin i.m.

Zur Einleitung der NLA werden neben den üblichen Maßnahmen die Gaben von 0.3 - 0.7 mg Fentanyl und 10 - 15 mg Droperidol i.v. plus 0.2 mg/kg Etomidate (langsam i.v.) empfohlen.

Während der Aufrechterhaltung der NLA werden 0.05 - 0.10 mg Fentanyl bei Puls- und Blutdruck-Anstieg als Zeichen einer nachlassenden Analgesie i.v. nachgespritzt.

Die Dosierungen für Fentanyl und Droperidol gelten pro erwachsene Person.

Prä- und postoperative Übelkeit sowie Erbrechen sind unter Fentanyl wie auch bei anderen Narkotika zu beachten; jedoch wird diese emetische Wirkung des Fentanyl durch Droperidol mit guter antiemetischer Wirkung neutralisiert (9, 65).

2.3.5. Anwendung in der Veterinärmedizin

Für die Ratte empfehlen ERHARDT et al. (38) die i.m.-Injektion von 0.015 mg/kg Fentanyl und 0.80 mg/kg Droperidol zur NLA. Die Wirkungsdauer der einmaligen Injektion ist mit 90 - 120 Minuten angegeben. Eine Verlängerung bzw. Vertiefung der NLA wäre mit 1/4 der Basisdosierung i.m. möglich.

GARCIA et al. (47) gaben 50 Minuten nach der Injektion von 0.04 mg Fentanyl plus 2 mg Droperidol/Tier 15 mg/kg Pentobarbital und konnten chirurgische Eingriffe an Ratten von 60 Minuten Dauer vornehmen.

Beim Meerschweinchen kombiniert WASEL (173) 0.10 mg/Tier Fentanyl mit 5 mg/kg Fluanison und 25 mg/kg Metomidate. Als Prämedikation empfiehlt sich eine s.c.-Gabe von 0.1 - 0.25 mg/kg Atropin. Es ergibt sich eine NLA von 120 Minuten Wirkungsdauer.

Bei der Katze werden 0.025 mg/kg Fentanyl mit 25 mg/kg Metomidate zur i.m.-NLA kombiniert, deren Wirkungsdauer 30 - 45 Minuten anhält (37).

Zur NLA beim Pavian wird folgende Kombination mit Fentanyl angeboten (38, 105, 159):

10 mg/kg Ketamin i.m.

10 - 30 Minuten danach i.v. 0.02 mg/kg Fentanyl gemischt mit 1.0 mg/kg Droperidol

Die Wirkungsdauer der einmaligen Injektion beträgt 30 - 45 Minuten. Eine Verlängerung und Vertiefung ist mit Fentanyl/Droperidol nach Wirkung möglich.

2.3.6. Medikamenteninteraktion

Grundsätzlich kann Fentanyl mit sämtlichen Barbituraten, Inhalationsnarkotika und Muskelrelaxantien kombiniert werden (63, 64).

2.3.7. Antagonisierung

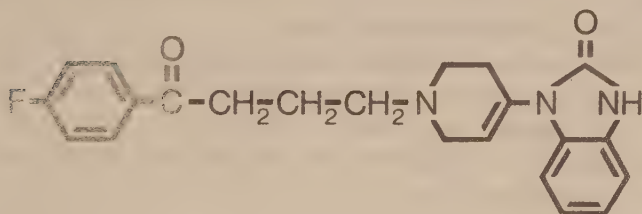
FOLDES et al. (42) erwähnen, daß sich Naloxon in einer Dosis von 0.005 mg/kg als die wirksamste Substanz zur Aufhebung der Atemdepression erwies.

2.4. Droperidol

Droperidol (Dehydrobenzperidol^R oder DHB) ist ein in der Janssen-Forschung synthetisiertes Butyrophenonderivat.

Es gehört nicht in die Reihe der tricyclischen Psychopharmaka. Sein Vorläufer ist das Haloperidol (77, 80, 86).

2.4.1. Chemie



1-(1-(4-(4-Fluorphenyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

2.4.2. Handelsformen

1 ml Injektionslösung enthält 2.5 mg Droperidol.

Originalpackungen:

5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

10 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung

10 Stechampullen zu 10 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:

50 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

50 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung

50 Stechampullen zu 10 ml Injektionslösung

2.4.3. Pharmakologie

2.4.3.1. Antipsychotische und sedierende Wirksamkeit

Die antipsychotische und sedierende Wirksamkeit von Droperidol geht aus pharmakologischen Tests hervor.

Dabei stellte sich heraus:

Die ED_{50} bei Ratten bezüglich der Antagonisierung des Amphetamin lag bei 0.036 mg/kg subcutan.

Beim Jumping-Box-Test (Maßnahme zur Hemmung des konditionierenden Springreflexes zur Vermeidung eines Elektroschocks) beträgt die ED_{50} bei Ratten 0.030 mg/kg subcutan.

Droperidol antagonisiert die Apomorphin-Wirkung in einer Dosis von 0.070 mg/kg subcutan.

Die Wirkung von Noradrenalin wird mit 0.10 mg/kg subcutan bei 50 % der hierfür untersuchten Ratten antagonisiert.

Und als Nachweis der hypnotischen Wirkung wird eine Ptosis mit 3.50 mg/kg Droperidol subcutan bei der Hälfte der hierzu herangezogenen Ratten beobachtet (72, 79, 88).

2.4.3.2. Kataleptische Wirksamkeit

Das Auftreten der Katalepsie bei Tieren gilt als Nachweis von extrapyramidalen Nebenwirkungen, die durch stark potente Neuroleptika klinisch induziert werden. Bei Droperidol ist die Dosis, die bei Ratten Katalepsie hervorruft, 12 mal höher als diejenige Dosis, die erforderlich ist, um eine neuroleptische Wirkung zu erzielen, was folgende Berechnung zeigt:

$$\frac{ED_{50} \text{ Katalepsie} \quad 0.360}{ED_{50} \text{ Jumping-Box} \quad 0.030} = 12 \quad (88, 99, 135).$$

2.4.3.3. Kinetische Wirkung

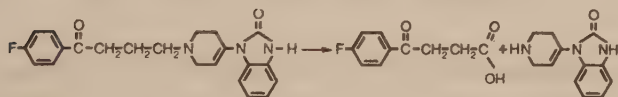
Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen war der Zeitraum zwischen der i.v.-Applikation und den ersten Anzeichen einer Wirkung (Latenzzeit) außerordentlich kurz.

Die Wirkdauer bei einer Dosierung, die 10 mal höher als die ED_{50} ist, beträgt bei Hunden 7 Stunden (88).

2.4.3.4. Metabolismus und Ausscheidung

Aufgrund der Wirkdauer ist anzunehmen, daß Droperidol schnell ausgeschieden wird.

In erster Linie wird es über eine oxidative N-Dealkylierung metabolisiert, wobei inaktive Metaboliten entstehen (73, 75).



In Untersuchungen mit tritiummarkiertem Droperidol wurde nachgewiesen, daß bei der Ratte 83 % der verabreichten Dosis innerhalb weniger als 24 Stunden mit dem Urin und den Faeces ausgeschieden werden (88).

2.4.3.5. Toxikologie

2.4.3.5.1. Akute Toxizität

Die akute Toxizität wurde an Ratten und Mäusen geprüft (74, 76, 124).

Bei subcutaner Applikation erwies sich Droperidol als praktisch atoxisch: 640 mg/kg überlebten alle Tiere.

Es ergibt sich daraus folgender therapeutischer Index:

$$\text{Ratte s.c. } \frac{\text{LD}_{50} \quad 640 \text{ mg/kg}}{\text{ED}_{50} \quad 0.03 \text{ mg/kg}} = \frac{\quad}{\quad} = 21\,000$$

Bei intravenöser Applikation beträgt die LD_{50} bei Ratten 30 mg/kg und bei Mäusen 20 mg/kg.

2.4.3.5.2. Chronische Toxizität

30 Tage lang wurde Ratten und Hunden täglich 12 mg/kg Droperidol i.v. injiziert. Die anschließenden Prüfungen ergaben keinerlei Veränderungen hinsichtlich der Relation zwischen Organgewicht und Körpergewicht, der Blutbestandteile (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten) und der Organe aufgrund histologischer Untersuchungen (Herz, Leber, Nieren, Knochenmark) (122, 123, 184).

2.4.3.6. Teratologie

2.4.3.6.1. Ratte

Droperidol wurde drei aufeinander folgenden Rattengenerationen jeweils während der 21 Tage der Trächtigkeit verabreicht. Die Dosis betrug 1.75 mg/kg oral und subcutan. Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnisse:

In der Nachkommenschaft waren keine Anomalien zu beobachten. Anzahl und Körpergewicht der Nachkommen waren normal. Die Tragezeit entsprach der Norm (76, 81, 82, 83).

2.4.3.6.2. Hund

Die orale Anwendung von 8 mg/Tier Droperidol 2 mal täglich bei trächtigen Hündinnen hatte keinen Einfluß auf die Tragezeit oder auf Anzahl, Aussehen und Entwicklung der Nachkommenschaft (74).

2.4.4. Anwendung in der Humanmedizin

Droperidol wird wegen seiner rasch einsetzenden und intensiven Wirkung seit Jahren in der Human-Anaesthesiologie zur Prämedikation und außerdem wegen seiner hypnosedativen, angstlösenden und antiemetischen Eigenschaften mit bestem Erfolg angewendet.

Droperidol wird in der Intensivmedizin wegen seiner alpha-rezeptoren-blockierenden Wirkung bei der Behandlung von Zentralisation und Schock mit Erfolg angewendet. In vielen klinischen Studien hat Droperidol seine hervorragende Wirkung auch bei der Behandlung von Erregungszuständen jeder Genese sowie in der Kombinationstherapie mit einem hochpotenten Neuroleptikum in der akuten Phase einer Psychose und bei der Infusionstherapie der akuten Schizophrenie bewiesen (88).

2.4.5. Anwendung in der Veterinärmedizin

Die Anwendung von Droperidol in der Veterinärmedizin wird in Kombination hauptsächlich mit Fentanyl beschrieben (s. S. 25).

2.4.6. Antagonisierung

Bei Überdosierungen und bei besonders disponierten Patienten können sehr selten extrapyramidale Begleitsymptome (z. B. Akathisie) auftreten, die durch Antiparkinsonmittel (z. B. Akineton^R) reversibel sind (88).

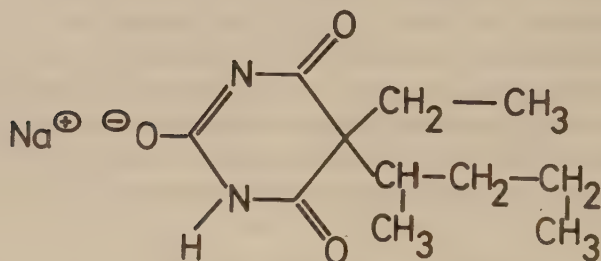
2.4.7. Kombination

In der Kombination mit Fentanyl im Verhältnis 50 : 1 liegt Droperidol als Thalamonal^R bzw. Innovar-vet^R vor.

2.5. Pentobarbital

Pentobarbital kann, wie jede Barbitursäure, als Kondensationsprodukt von Harnstoff und Malonsäure aufgefaßt werden.

2.5.1. Chemie



Na-Salz der 5-Äthyl-5-pentyl-(2-)-Barbitursäure

2.5.2. Handelsformen

Narcoren ^R (Ifra-Merieux)	100 ml Injektionslösung mit 16.0 g Pento- barbital
Nembutal ^R (Deutsche Abbot GmbH)	50 ml Injektionslösung mit 0.05 g/ml Pento- barbital

2.5.3. Pharmakologie

2.5.3.1. Wirkung auf das Zentralnervensystem

Obwohl trotz zahlreicher Untersuchungen mit biochemischer und physikalischer Methodik es bisher nicht gelungen ist, den eigentlichen Wirkungsmechanismus der Barbiturate aufzuklären, sprechen einige Befunde dafür, daß die Ionenpermeabilität während des Erregungsvorganges der Hirnzellen spezifisch gehemmt werden; zu der zentralen Wirkung gehört auch eine antikonvulsive Wirkungskomponente der Barbiturate.

Im Rückenmark werden die Interneurone gehemmt; erst sehr hohe Konzentrationen unterdrücken die spinalen Reflexe. Wie alle Barbiturate hemmt auch Pentobarbital die Tätigkeit des Atemzentrums (103).

2.5.3.2. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Barbiturate setzen die Kontraktilität des Myokards erheblich herab, vermindern das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen, senken den Blutdruck und erhöhen den Sauerstoffverbrauch des Herzens. Der periphere Widerstand steigt an.

Alles in allem ergibt sich daraus für das Herz-Kreislauf-System eine ungünstige Umstellung (58).

2.5.3.3. Wirkung auf die Leber

Enzymatische, enzymhistochemische und morphologische Untersuchungen haben ergeben, daß Barbiturate schädlich auf Funktion und Parenchym der Leber einwirken (58).

Andererseits können Dauer und Intensität von Barbiturat-Narkosen infolge beschränkter Funktionstüchtigkeit der Leber verändert sein (114).

2.5.3.4. Metabolismus

Barbiturate als Salze oder Säuren werden vom Magen-Darm-Kanal gut resorbiert. Im Blut werden sie in unterschiedlichem Ausmaß an Eiweiße gebunden. Der chemische Umbau der Barbiturate findet vorwiegend in der Leber statt. Folgende Abbauprozesse sind bekannt:

1. Oxidation und Dealkylierung der Seitenketten
2. Verlust des Alkylrestes vom Stickstoff
3. In quantitativ geringem Ausmaß Ringspaltung.

Die Entgiftungsgeschwindigkeit ist sehr unterschiedlich und zudem von der Leberfunktion abhängig. Nach wiederholter Zufuhr werden Barbiturate durch Enzyminduktion schneller abgebaut als nach der ersten Gabe, was durch die gesteigerte Enzymaktivität aber auch noch weiterreichende Konsequenzen auf u.a. körpereigene Wirkstoffe hat (103).

Beim Menschen wird Pentobarbital fast völlig metabolisiert und zwar zu dem Hauptprodukt d-5-Äthyl-5-(3-hydroxy-1-methylbutyl)-Barbitursäure (15).

Unverändertes Pentobarbital kann im Harn bis 48 Stunden, im Plasma bis 24 Stunden nachgewiesen werden. Die Ausscheidung von narkotisch unwirksamen Barbituraten im Harn zieht sich 2 - 4 Tage hin (177).

2.5.3.5. Toxikologie

Die akute Toxizität von Barbituraten ist abhängig von der aufgenommenen Dosis und gekennzeichnet durch Bewußtlosigkeit (der ein delirantes Erregungsstadium vorausgehen kann), zentrale Atemlähmung mit Sauerstoffmangelsymptomen, Kreislaufversagen im letzten Stadium der Vergiftung und sekundärer Beeinflussung anderer Körperfunktionen (103).

Weiterhin ist die Toxizität tierartabhängig; selbst bei gleicher Tierart, aber unterschiedlichem Exterieur, zeigen sich Unterschiede: Wie MERKENSCHLAGER und HILLER mitteilen, werden bei Rattenstämmen verschiedener Pigmentierung erhebliche Differenzen in der letalen Dosis für Pentobarbital festgestellt. Die chronische Toxizität ist gekennzeichnet hauptsächlich durch Schädigung der Leber (114).

2.5.4. Anwendung in der Humanmedizin

Pentobarbital ist hier als Nembutal^R auf dem Markt.

Es wird in der Chirurgie zur Prämedikation und Sedierung sowie als Adjuvans während länger dauernder chirurgischer Eingriffe während Spinalanaesthesie und bei kleinen diagnostischen Eingriffen verwendet.

In der Geburtshilfe wird Nembutal^R angewandt zur Dämpfung und Schmerzlinderung bei der Geburt, bei schwerem Schwangerschafts-erbrechen und Präeklampsie, sowie bei schmerzhaften diagnostischen und therapeutischen Eingriffen.

In der Inneren Medizin und Neurologie empfiehlt sich Nembutal^R zur symptomatischen Behandlung von Krampffzuständen, im Status epilepticus, bei Krämpfen und motorischer Unruhe nach Apoplexie

sowie bei Vergiftungen mit Krampfgiften; weiterhin in der Psychiatrie in allen Fällen, in denen eine schnell einsetzende zentrale Dämpfung vonnöten ist.

Als Injektionsart ist die streng intravenöse zu wählen, da die subcutane sehr schmerzhaft und die paravenöse zusätzlich gewebsschmerzhaft ist.

Nur in absoluten Ausnahmefällen sollte Nembutal^R intramuskulär angewendet werden (33).

2.5.5. Anwendung in der Veterinärmedizin

2.5.5.1. Pferd

Beim Pferd ist die Narkose mit Pentobarbital nur in Kombination mit Chloralhydrat bekannt. Die Technik erfordert die sorgfältige Beachtung folgender Punkte:

1. Die Applikation von Chloralhydrat erfolgt zuerst mit 3 g/50 kg i.v.
2. Zwischen der Chloralhydrat- und Pentobarbitalgabe ist eine Wartezeit von mindestens 3 Minuten einzulegen, die nicht unterschritten werden darf.
3. Pentobarbital wird kurz vor der Operation so appliziert, daß je Minute nicht mehr als 1600 mg i.v. injiziert werden.

Die Dosierungen für Pentobarbital je 50 kg KG liegen - abhängig von der benötigten Narkosedauer - zwischen 8 und 12.8 mg/kg (70).

Es werden Narkosezeiten von 90 bis 180 Minuten und Toleranzzeiten von 15 bis 70 Minuten angegeben.

2.5.5.2. Schwein

Am Tage der Allgemein-Narkose sollten die Tiere nicht gefüttert, jedoch ausreichend mit Wasser versorgt sein. Die Pentobarbitaldosis sollte aufgrund des Gewichts der Tiere genau berechnet werden. Bei Schweinen unter 50 kg kann Pentobarbital sowohl i.v. als auch i.p., bei solchen über 50 kg nur i.v. gegeben werden. Bei der Kastration von Altebern ist auch die intratestikuläre Gabe möglich. Die Dosierungen liegen gewichtsabhängig zwischen 9.6 mg/kg und 24 mg/kg bei der i.v.- bzw. bei i.p.-Injektion. Zur intratestikulären Applikation

benötigt man 16 mg/kg.

Weitere wichtige Punkte zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose hat der Hersteller zur Beachtung empfohlen, dabei auch den Hinweis auf einen möglichen Nachschlaf der narkotisierten Tiere von 4 - 5 Stunden, währenddessen für das Warmhalten der Tiere Sorge zu tragen ist (70).

2.5.5.3. Kleine Wiederkäuer

Bei kleinen Wiederkäuern ergeben durchschnittlich 30 mg/kg eine Narkose von 30 - 40 Minuten mit einem Nachschlaf von 2 - 3 Stunden. Dabei besteht ein starker, atropinresistenter Speichelfluß (177).

2.5.5.4. Hund

Auch diese Tierart muß zur Narkose nüchtern, aber ausreichend getränkt sein.

Pentobarbital wird i.v. am besten in die Vena saphena parva - ramus dorsalis - injiziert.

Intraperitoneal gegeben wird Pentobarbital an der ventralen Bauchwand zwischen Schaufelknorpel und Nabel oder kaudal vom Nabel direkt seitlich der Linea alba.

Die Dosierung beträgt 32 mg/kg i.v. oder i.p., wobei die i.v.-Applikation ganz langsam und die Injektionsdauer (2 - 3 Minuten) mit der Uhr überprüft werden soll. Tritt die Narkose schon nach Injektion von etwa 2/3 der Dosis ein, so wird der Rest nicht mehr appliziert. Entscheidend ist das Verhalten des dritten Augenlids; fällt es über die Hälfte der Cornea vor oder ist der Ohrreflex erloschen, so bricht man die Injektion ab, was besonders wichtig bei jungen und alten Hunden ist (70).

Die Dosis letalis minima liegt beim Hund bei i.v.-Injektion bei 62 mg/kg, bei rektaler Applikation bei 115 - 130 mg/kg (177).

PERSDORF (132) verwendet Pentobarbital in Ausnahmefällen zur Sedierung von paradoxen Morphin-Reagenten bei der Narkose mit Combelen^R/Polamivet^R nach Antagonisierung der Morphinwirkung als zügige i.v.-Injektion mit der Dosis 32 mg/kg.

HAMLIN et al. (59) berichten, daß bei 25 % der Hunde, die mit Fentanyl/Droperidol und Pentobarbital narkotisiert wurden, Durchfälle auftraten.

2.5.5.5. Katze

Zur Narkose sollen nur nüchterne, jedoch ausreichend getränkte Tiere zugelassen werden. Zur Errechnung der Dosis werden die Tiere gewogen. Es sollten nur gesunde Tiere zur Narkose herangezogen werden.

Die Dosierung beträgt 32 mg/kg intraperitoneal, wobei die Narkose nach 5 - 10 Minuten eintreten soll; sie hält dann 1 Stunde an und flutet in 4 - 5 Stunden langsam ab. Unterkühlung während des Nachschlafs ist zu vermeiden (70).

Nach SCHATZMANN und HAUSER (144) sind die Nebenwirkungen bei der Katze recht erheblich. Klinisch kommt vor allen eine Kreislauf- und Atemdepression (Hypoxie, CO₂-Akkumulation, respiratorische Azidose) in Betracht. Wegen Exzitationen, vor allem in der Aufwachphase, ist eine sedative Prämedikation unbedingt erforderlich. Wegen seiner kleinen therapeutischen Breite ist Pentobarbital nur bei gesunden und jungen Tieren zu empfehlen. Die intraperitoneale Injektion ist heute abzulehnen. Bei i.v.-Verabreichung tritt der volle Effekt erst 3 - 5 Minuten p.i. ein; die Narkosedauer beträgt nach dieser Injektion 20 - 30 Minuten, der Nachschlaf einige Stunden. Die Wirkung ist abhängig vom Zustand des Tieres und von vorbestehenden Störungen (vor allem Niere und Leber). Bei allzu tiefer Narkose oder verlängerter Aufwachzeit muß der Kreislauf durch Infusionen gestützt werden.

Pentobarbital ist auch oral zur Sedation verwendbar (24 - 29 mg/kg).

Bei Eingriffen im Nasen-Rachenraum wurde zur Unterdrückung der Schlundreflexe Pentobarbital in der sehr geringen Dosis bis zu 4 mg/kg verwendet (146).

2.5.5.6. Kleine Labortiere

2.5.5.6.1. Kaninchen

Bei der Narkose des Kaninchens ist der Einsatz von Pentobarbital, insbesondere beim weißen Neuseeländer, wegen der geringen narkotischen Breite, begrenzt. Für eine ausreichende Narkose bei schmerzhaften Operationen wären 50 - 60 mg/kg Pentobarbital erforderlich. Die dabei drohende gefährliche Atemdepression kann jedoch abgewendet werden, wenn man Pentobarbital um die Hälfte reduziert und eine Prämedikation mit 5 - 10 mg/kg Azepromazin i.m. 30 Minuten zuvor oder 15 mg/kg Ketamin i.v. unmittelbar zuvor vornimmt.

Unbedingt erforderlich ist die Verdünnung von Pentobarbital mit Aqua pro injectione auf 10 - 12.5 mg/kg und die exakte i.v.-Injektion in die Ohrrandvene. Andernfalls treten ausgedehnte Nekrosen auf, die zum Verlust der ganzen Ohrmuschel führen können.

Pentobarbital muß sehr langsam und unter strenger Kontrolle der Reflexe verabreicht werden (163).

KÜBLER und REGENFUSS geben ebenfalls in die Ohrrandvene 30 - 40 mg/kg zur Tracheotomie (98).

CORNET (25) nahm bei ihren Untersuchungen auch Messungen des Plasmahistaminspiegels während der i.v.-Narkose unter Pentobarbital vor; dabei stellte sie keinen signifikanten Anstieg des Plasmahistaminspiegels fest.

2.5.5.6.2. Meerschweinchen

Bei dieser Spezies kann Pentobarbital nur intraperitoneal verabreicht werden. Wie beim Kaninchen werden auch hier unbefriedigende Analgesie und bei höheren Dosen Atemdepression beobachtet (163). Zudem ist darauf zu achten, daß sich das Tier nicht in einem defizitären Vitamin-C-Zustand befindet, da sonst Narkosedauer und -tiefe vergrößert werden (114). Weiterhin sollte auch beim Meerschweinchen Pentobarbital nur verdünnt in 1 %iger Lösung verabreicht werden.

CANNELL (17) gibt eine Dosis von 37.5 mg/kg an, bei der die durchschnittliche Schlafzeit 120 Minuten lang andauerte; es war jedoch schwierig, eine tiefe chirurgische Anaesthesie zu erreichen.

2.5.5.6.3. Ratte

Bei der Ratte sollte Pentobarbital intraperitoneal in 0.5 - 1.0 %iger Lösung gegeben werden. Auch hier tritt häufig Atemstillstand mit Exitus auf, wenn bei verlängerter Operationsdauer nachdosiert werden muß oder wenn eine chronische Bronchopneumonie vorliegt. Eine Dosis von 30 mg/kg genügt im allgemeinen für eine Anaesthesie bei chirurgischen Eingriffen, jedoch kann es bei einzelnen Individuen und bei bestimmten Stämmen erforderlich sein, auf 40 - 60 mg/kg zu erhöhen (163).

PATERSON und ROWE berichten von 20 % Todesfällen beim Einsatz von Pentobarbital zur Narkose (129).

STEINHAUSEN (156) verwendete 60 mg/kg Pentobarbital, ließ die Ratten 12 Stunden vor Versuchsbeginn hungern, erlaubte ihnen jedoch den freien Zugang zu Wasser.

Nach GARCIA et al. (47) konnten chirurgische Eingriffe an Ratten von 60 Minuten Dauer vorgenommen werden, wenn man Pentobarbital in einer Dosis von 15 mg/kg 15 Minuten nach der Injektion von 0.04 mg Fentanyl und 2 mg Droperidol/Tier intraperitoneal verabreicht.

2.5.5.6.4. Maus und Gerbil

Bei der Maus muß nach LUMB und JONES mit bis zu 20 %igen Verlusten bei der Injektionsnarkose mit Pentobarbital (90 mg/kg intraperitoneal in 0.5 - 1.0 %iger Lösung) gerechnet werden.

Übereinstimmendes gilt für die Pentobarbital-Narkose beim Gerbil (110).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung

In dieser Arbeit sollen drei Arten von Injektionsnarkosen bei der Ratte einander gegenübergestellt, und die Kreislaufparameter, arterieller Mitteldruck und Pulsfrequenz, sowie die Atmungsparameter pH, Sauerstoffpartialdruck und Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut und Atemfrequenz miteinander verglichen werden.

Es handelt sich dabei um eine ältere, aber noch gebräuchliche Mono-Narkose mit Pentobarbital, um eine sich immer mehr durchsetzende Kombinationsnarkose mit Ketamin/Xylazin und um eine Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/Droperidol, die bisher noch wenig Eingang in die Versuchstierkunde gefunden hat.

3.2. Material und Methodik

Als Versuchstiere wurden insgesamt 75 männliche, ausgewachsene Wistar-Ratten vom Stamm ChBB Thomae aus der Zucht der Fa. Thomae, Biberach, mit einem Durchschnittsgewicht von 509 + 17 Gramm verwendet.

Die Tiere wurden randomisiert den einzelnen Versuchsgruppen zugeordnet.

Gruppe A: Ketamin/Xylazin

Gruppe B: Fentanyl/Droperidol

Gruppe C: Pentobarbital

Die Dosierungen der Medikation in den einzelnen Gruppen wurde in Anlehnung an, und modifiziert nach Angaben von ERHARDT et al. (38) durchgeführt.

Gruppe A: 100 mg Ketamin + 16 mg Xylazin/kg

Gruppe B: 0.15 mg Fentanyl-Base + 7.5 mg Droperidol/kg

Gruppe C: 32 mg Pentobarbital/kg

3.3. Versuchsserie I

3.3.1. Reflexprüfungen und Messung der Atemfrequenz

Die klinische Effektivität der gewählten Dosierungen sollte mit Reflexprüfungen dokumentiert werden.

1. Lidreflex durch Anblasen mittels einer leeren Einmalspritze bzw. Betropfen der Augen mit physiologischer Kochsalzlösung als Hinweis auf die Tiefe des Schlafes.
- 2.1. Ohrreflex durch Zwicken mit einer chirurgischen Pinzette und Einträufeln von physiologischer Kochsalzlösung in die Ohrmuschel
- 2.2. Zwischenzehenreflex durch Zwicken mit einer chirurgischen Pinzette als Hinweis auf Schmerzempfindlichkeit.
3. Messung der Atemfrequenz durch Auszählen alle 5 Minuten.

3.3.2. Beurteilung

Die Reflexe sollten alle 3 Minuten geprüft und ihre Beurteilung handschriftlich auf Karteiblättern vermerkt werden.

Dabei sollte gelten:

- (+) Reflex vorhanden
- (+ -) Reflex unklar
- (-) Reflex nicht vorhanden

3.3.3. Versuchsverlauf

Pro Gruppe wurden 10 Tiere untersucht.

Die Tiere wurden am Versuchstag gewogen und danach wurde die Dosis des zu untersuchenden Injektions-Narkotikums berechnet.

Ketamin/Xylazin und Fentanyl/Droperidol wurden i.m. in den Oberschenkel der Ratten injiziert.

Pentobarbital wurde verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung ad 0.5 ml intraperitoneal appliziert.

Anschließend wurden die Ratten unter eine Wärmelampe in ihre Käfige gelegt, wo dann die Reflexprüfungen und die Messung der Atemfrequenz vorgenommen wurden. Da die Messung der Atemfrequenz gleiche Werte wie bei der Versuchsserie II zeigt, soll sie nur dort angegeben werden.

Im Tierstall, in dem die Untersuchungen stattfanden, herrschten stets gleichbleibende Bedingungen bezüglich Temperatur (20° C) und Luftfeuchtigkeit (65 %).

3.4. Versuchsserie II

3.4.1. Messung von Atmungs- und Kreislaufparametern

3.4.1.1. Versuchsverlauf

In jeder Gruppe wurden 15 Tiere untersucht, die aufgeteilt wurden in 2 Fraktionen zu 8 bzw. 7 Tieren. Diese Aufteilung geschah aus folgendem Grund: Für jede Blutgasanalyse wurden ca. 0.5 ml Blut entnommen, das wäre eine Gesamtentnahme bei 12 Meßpunkten (der Vorwert wurde je Tier 2 mal gemessen) von 6 ml Blut/Tier, was mit Sicherheit pathologische Werte für die letzten Zeitpunkte ergeben hätte. Fraktion 1 mit 8 Tieren wurde zur Vorwert- bis einschließlich zur 80-Minuten-Messung herangezogen. Fraktion 2 mit 7 Tieren wurde zur Parallelmessung ab 60 und 80 Minuten p.i. und für die Langzeitmessungen herangezogen.

Fraktion 1 (8 Tiere) wurden vorkanüliert, d.h. in einer Vorbereitungsoperation drei Stunden vor Beginn des eigentlichen Versuchs wurden die Ratten mit Äther narkotisiert. Dann wurde die A.femoralis sinistra freipräpariert. Anschließend wurde das Gefäß unter dem Operationsmikroskop und mit Hilfe von Mikrochirurgie-Besteck kanüliert, wobei ein PVC-Venenkatheter der Fa. B. Braun, Melsungen, (Rekord Nr. 1, Länge 25 cm, Ø innen 0.5 mm, Ø außen 1.0 mm) eingeführt und über die A. iliaca externa in die Aorta abdominalis vorgeschoben wurde.

Der Katheter war zuvor heparinisiert und mit etwas physiologischer Kochsalzlösung gefüllt worden. Sobald der Katheter richtig lag, wurde er mit Perma-Handseide (2.5 EP-1) in der

A. femoralis eingebunden, dann im Wundverschluß mitvernäht und mit Klebestreifen an der äußeren Haut fixiert, um ihn gegen Herausreißen oder Abbeißen zu schützen.

Anschließend kamen die Tiere - noch mit Äther anaesthetisiert - in eigens für die Versuche konstruierte Zwangsröhren aus Plexiglas. Der Schwanz mit auch hier angeklebtem Katheter und die Hintergliedmaßen ragten aus entsprechend gebohrten Löchern heraus und wurden mit Klebestreifen fixiert.

Danach wurden die Tiere in einen ruhigen Raum gebracht, wo sie in der ersten Stunde nach der Äthernarkose einer ca. 30 %igen Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt wurden, damit sie möglichst bald einen klinisch normalen Wachzustand erreichen konnten.

Mit den restlichen 7 Tieren der 2. Fraktion wurde prinzipiell gleich verfahren. Nur wurde hier keine Vorbereitungsoperation unter Äther, sondern die Kanülierung gleich unter dem zu untersuchenden Injektionsnarkotikum durchgeführt. In diesem Falle erübrigte sich die dreistündige Wartezeit und auch die Sauerstoffzufuhr während der ersten Stunde.

3 Stunden (8 Tiere) bzw. 1 Stunde (7 Tiere) nach Einsetzen der Ratten in die Zwangsröhren begannen die Messungen der Versuchsserie II:

1. Der Katheter wurde mit physiologischer Kochsalzlösung plus einer geringen Menge Heparin gespült.
- 2.1. Messung der Wachwerte (nachfolgend als Wertpunkt 0 angegeben):
 - a. 0.5 ml Vollblut wurde durch den Katheter blasenfrei in eine heparinisierte 2 ml-Spritze aufgezogen und in Eis gelegt.
 - b. Spülung des Katheters wie bei 1. und Volumenersatz.
 - c. Anschluß des Katheters an einen elektromagnetischen Druckaufnehmer (Statham P 23 a), der verbunden ist mit einem Druckverstärker (Fa. Schwarzer, München), einem Cardiac-Rate-Monitor (Fa. Schwarzer, München) und einem Einkanalschreiber (W+W Recorder 900 Tarkan) zur Dokumentation der zu messenden Werte des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz.

- 2.2. Randomisierung der Tiere, d. h. die Tiere wurden nach dem Zufall den Gruppen A, B oder C zugeordnet.
3. Injektion des zu untersuchenden Narkosemittels in den rechten Oberschenkel bzw. i.p.
- 4.1. Messung der Narkosewerte, wie unter 2.1. a, b und c zu den Zeitpunkten 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60 und 80 Minuten p.i. (8 Tiere).
- 4.2. Messung der Narkosewerte, wie unter 2.1. a, b und c zu den Zeitpunkten 60, 80, 120, 180 und 240 Minuten p.i. (7 Tiere).
5. Messung der Atemfrequenz zu den entsprechenden Zeitpunkten und handschriftliche Dokumentation auf dem Schreiberpapier.
6. Nach der letzten Blutentnahme in der 80. bzw. 240. Minute p. i. wurden sämtliche Blutproben nach ihrer jeweiligen Reihenfolge im "Autocal/Blood Gas Analyser 613 Micro" der Fa. Instrumentation Laboratory untersucht und die Meßwerte für pH, PaCO_2 und PaO_2 ausgedruckt.
Der Blutgasanalysator wurde an jedem Versuchstag neu geeicht.
7. Euthanasie der Versuchstiere mit 4.0 ml Pentobarbital i.p.

4. Ergebnisse

4.1. Gruppe A: Ketamin/Xylazin

4.1.1. Versuchsserie I: Klinische Untersuchungen

Durchschnittlich 3.5 Minuten nach der Injektion von Ketamin/Xylazin lagen die Tiere in tiefer Anaesthesie und Analgesie.

Der Zustand der chirurgischen Toleranz hielt etwa bis zur 70. Minute p.i. an. Während dieser Zeit war der Lidreflex durch Betropfen der Augen mit physiologischer Kochsalzlösung zwar auslösbar, aber im mittleren Zeitdrittel teilweise nur undeutlich (+ -) zu erkennen. Beim Anblasen der Augen zeigte sich keine Reaktion.

Etwa 150 Minuten p.i. deutete der nun wieder auftretende Lidreflex durch Anblasen das Ende des Schlafzustandes an, während eine leichte (+ -) Analgesie und Anaesthesie noch weiter bestand.

Die Muskelrelaxation war über ca. 180 Minuten hinweg sehr gut; ein ausgeprägter Exophthalmus bestand bis etwa zur 200. Minute p.i. Das ist auch der Zeitpunkt, an dem manche Tiere den Kopf hoben, schnupperten und sich träge etwas bewegten; andere krochen sogar eine kurze Strecke und hielten den Nachschlaf an anderer Stelle, wobei sie jederzeit weckbar waren.

Alle setzten spontan Kot und/oder Harn ab.

4.1.2. Versuchsserie II: Untersuchungen von Atmung und Kreislauf

Parameter I

Der arterielle pH hat den Vorwert 7.433 ± 0.012 ($-\log H^+$). Er sinkt signifikant auf 7.385 ± 0.014 ($-\log H^+$) in der 10. Minute p.i., ab der 40. Minute hochsignifikant mit ständigen leichten Schwankungen. Der unterste pH-Wert ist in der 60. Minute mit 7.327 ± 0.007 ($-\log H^+$) erreicht, 240 Minuten p.i. beträgt er 7.339 ± 0.010 ($-\log H^+$) (Tab. 1 S. 48 ; Abb. 1 S. 73).

Parameter II

Der arterielle pCO_2 hat bei der Vorwertmessung den Durchschnittswert 39.65 ± 0.80 mmHg. In der 10. Minute ist er signifikant auf 44.97 ± 1.49 mmHg gestiegen. Die Werte bis zur 40. Minute zeigen keine Signifikanzen. Der 60-Minuten-Wert unterscheidet sich mit 47.97 ± 2.18 mmHg hochsignifikant vom Vorwert. In der 120. Minute ist der höchste CO_2 -Partialdruck mit 52.31 ± 1.93 mmHg erreicht. Bis zur 240. Minute p.i. sinkt er dann wieder - mit noch hochsignifikantem Unterschied zum Vorwert - auf 49.94 ± 1.63 mmHg. (Tab. 2 S. 49; Abb. 2 S. 74).

Parameter III

Der arterielle pO_2 beträgt bei der Vorwertmessung 77.75 ± 1.34 mmHg. In der 5. Minute p.i. hat er den signifikant unterschiedlichen Tiefstwert mit 62.37 ± 5.64 mmHg erreicht. Von nun an steigt der Sauerstoff-Partialdruck stetig wieder an und übertrifft ab der 180. Minute p.i. mit 80.14 ± 1.69 mmHg und in der 240. Minute p.i. mit 83.71 ± 3.34 mmHg den Vorwert. (Tab. 3 S. 50 ; Abb. 3 S. 75).

Parameter IV

Der arterielle Mitteldruck hat den Vorwert 123.75 ± 2.06 mmHg. In der 20. Minute ist er signifikant auf 97.50 ± 9.25 mmHg gesunken. Er fällt weiter - nun hochsignifikant - bis zur 60. Minute auf 72.00 ± 3.11 mmHg. Dann steigt der Druck wieder leicht an und erreicht in der 240. Minute p.i. den Wert 86.42 ± 2.82 mmHg, der sich zum Vorwert auch noch signifikant unterscheidet. (Tab. 4 S. 51 ; Abb. 4 S. 76).

Parameter V

Die Atemfrequenz hat den Vorwert 92.25 ± 3.17 1/min, zu dem sie sich 10 Minuten p.i. mit 77.00 ± 4.10 1/min signifikant unterscheidet. In der 20. Minute p.i. beträgt sie - jedoch ohne Signifikanz - 74.00 ± 9.08 1/min. Diesen Wert behält

sie in etwa bis zur 60. Minute p.i. bei. Von da an steigt sie bis auf 88.28 ± 2.84 1/min in der 180. Minute p.i. In der 240. Minute p.i. beträgt sie 85.71 ± 3.63 1/min. (Tab. 5 S. 52; Abb. 5 S. 77).

Parameter VI

Die Pulsfrequenz beträgt anfänglich 343.75 ± 6.25 1/min, fällt in der 10. Minute signifikant auf 302.50 ± 14.97 1/min, um stets hochsignifikant von der 20. Minute an mit 270.00 ± 20.17 1/min bis zur 40. Minute auf 240.00 ± 26.59 1/min als untersten Wert abzufallen.

Von nun an steigt die Pulsfrequenz mäßig an. In der 180. Minute p.i. erreicht sie den Wert 282.85 ± 8.92 1/min, den sie auch in etwa in der 240. Minute beibehält. Beide Werte unterscheiden sich aber noch hochsignifikant vom Vorwert. (Tab. 6 S. 53; Abb. 6 S. 78).

Ketamin/Xylazin

Parameter I: pH arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	7.433	0.035	0.012		
5	8	7.398	0.034	0.012		
10	8	7.385	0.041	0.014	*	
20	8	7.380	0.051	0.018	*	
30	8	7.373	0.055	0.019	*	
40	8	7.357	0.052	0.018	**	
60	15	7.327	0.030	0.007	**	C, B
80	15	7.337	0.046	0.011	**	
120	7	7.328	0.024	0.009	**	CC
180	7	7.330	0.027	0.010	**	CC
240	7	7.339	0.028	0.010	**	CC, BB

Ketamin/Xylazin

Parameter II: pCO₂ arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	39.65	2.28	0.80		
5	8	45.68	8.46	2.99		C, B
10	8	44.97	4.22	1.49	*	C, BB
20	8	44.57	5.77	2.04		
30	8	45.66	9.83	3.47		
40	8	45.23	8.57	3.03		
60	15	47.97	8.44	2.18	**	C
80	15	47.50	8.93	2.30	**	C
120	7	52.31	5.11	1.93	**	CC
180	7	51.07	2.67	1.01	**	CC
240	7	49.94	4.33	1.63	**	CC, BB

Ketamin/Xylazin

Parameter III: pO₂ arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	77.75	3.80	1.34		
5	8	62.37	15.96	5.64	*	
10	8	66.75	8.59	3.04	*	
20	8	69.87	10.80	3.82		
30	8	72.87	15.32	5.41		
40	8	75.00	13.13	4.64		
60	15	73.53	11.66	3.01		C, B
80	15	76.93	12.80	3.30		B
120	7	75.00	4.69	1.77		CC, BB
180	7	80.14	4.48	1.69		BB
240	7	83.71	8.84	3.34		BB

Ketamin/Xylazin

Parameter IV: Mitteldruck arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	123.75	5.82	2.06		
5	8	115.00	16.25	5.74		CC
10	8	105.62	25.27	8.93		
20	8	97.50	26.18	9.25	*	
30	8	93.75	23.26	8.22	**	
40	8	82.50	21.71	7.67	**	
60	15	72.00	12.07	3.11	**	CC, BB
80	15	74.66	11.56	2.98	**	CC, BB
120	7	77.85	6.36	2.40	**	CC, BB
180	7	83.57	6.90	2.60	**	CC, BB
240	7	86.42	7.48	2.82	**	CC, BB

Ketamin/Xylazin

Parameter V: Atemfrequenz

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	92.25	8.97	3.17		CC
5	8	83.75	16.85	5.95		
10	8	77.00	11.61	4.10	*	B
20	8	74.00	25.70	9.08		
30	8	75.00	22.52	7.96		
40	8	78.75	17.26	6.10		
60	15	74.13	17.07	4.41	**	B
80	15	78.66	13.47	3.47	**	
120	7	82.00	8.16	3.08	*	
180	7	88.28	7.52	2.84		
240	7	85.71	9.62	3.63		

Ketamin/Xylazin

Parameter VI: Pulsfrequenz

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	343.75	17.67	6.25		
5	8	320.00	32.95	11.64		
10	8	302.50	42.34	14.97	*	
20	8	270.00	57.07	20.17	**	C
30	8	254.37	66.19	23.40	**	C
40	8	240.00	75.21	26.59	**	C, BB
60	15	242.66	56.75	14.65	**	CC, BB
80	15	246.00	53.55	13.82	**	CC
120	7	265.71	26.99	10.20	**	
180	7	282.85	23.60	8.92	**	
240	7	282.85	16.03	6.06	**	

4.2. Gruppe B: Fentanyl/Droperidol

4.2.1. Versuchsserie I: Klinische Untersuchungen

Durchschnittlich 4.8 Minuten nach der Injektion von Fentanyl/DHB lagen die Tiere in tiefer Anaesthesie und Analgesie. Der Zustand der chirurgischen Toleranz hielt bis kurz nach der 75. Minute p.i. an. Während dieser Zeit und etwas darüber hinaus war der Lidreflex durch Betropfen der Augen mit physiologischer Kochsalzlösung manchmal mehr, manchmal weniger gut auslösbar. Beim Anblasen der Augen zeigte sich keine Reaktion.

Etwa 180 Minuten p.i. begann die Aufwachphase mit dem nun deutlich auftretenden Lidreflex durch Anblasen.

Die Tiere erhoben sich sehr rasch und zeigten kurz Interesse an ihrer Umgebung. Manche nagten auch an den Futterpellets. Dann jedoch machten sie wieder einen schläfrigen Eindruck, waren allerdings jederzeit weckbar.

Deutliche Schmerzempfindung konnte ab der 200. Minute p.i. beobachtet werden.

Während der Neuroleptanalgesie unter Fentanyl/DHB war die Muskelrelaxation dauernd schlecht; es bestand eine ausgeprägte Katalepsie.

An den unbehaarten Körperstellen der Ratten war bald nach der Injektion eine mäßige, später eine massive Zyanose festzustellen.

Die Tiere waren jederzeit geräuschempfindlich (Händeklatschen ließ sie zusammenzucken).

4.2.2. Versuchsserie II: Untersuchungen von Atmung und Kreislauf

Parameter I

Der arterielle pH hat den Vorwert 7.431 ± 0.015 ($-\log H^+$). Er sinkt signifikant auf 7.391 ± 0.003 ($-\log H^+$) in der 5. Minute p.i., hochsignifikant ab der 20. Minute p.i. bis zur 60. Minute p.i. auf 7.299 ± 0.008 ($-\log H^+$), um von da an bis zur 240. Minute p.i. auf 7.430 ± 0.009 ($-\log H^+$) anzusteigen, was fast exakt dem Vorwert entspricht. (Tab. 7 S. 57; Abb. 1 S. 73).

Parameter II

Der arterielle pCO_2 hat bei der Vorwertmessung den Durchschnittswert 37.67 ± 1.56 mmHg. In der 30. Minute p.i. ist er hochsignifikant auf 43.92 ± 1.20 mmHg gestiegen. Zu jedem weiteren Meßpunkt von nun an unterscheidet er sich auch hochsignifikant vom Vorwert. In der 60. Minute p.i. ist der höchste Partialdruck mit 53.96 ± 2.21 mmHg erreicht; in der 240. Minute p.i. ist er dann auf 43.40 ± 0.36 mmHg gesunken. (Tab 8 S. 58; Abb. 2 S. 74).

Parameter III

Der arterielle pO_2 beträgt bei der Vorwertmessung 80.25 ± 1.53 mmHg. Er sinkt signifikant in der 10. Minute p.i. auf 74.00 ± 1.35 mmHg, ab der 60. Minute p.i. hochsignifikant auf 62.06 ± 3.39 mmHg bis auf 56.42 ± 1.04 mmHg in der 240. Minute p.i. (Tab. 9 S.59 ; Abb. 3 S.75).

Parameter IV

Der arterielle Mitteldruck hat den Vorwert 118.75 ± 3.09 mmHg. Er sinkt hochsignifikant mit 102.50 ± 4.53 in der 5. Minute p.i. bis auf 95.00 ± 4.22 mmHg in der 30. Minute p.i. Dann steigt er wieder - noch zum Vorwert hochsignifikant unterschiedlich - auf 102.85 ± 3.75 mmHg in der 180. Minute p.i. an. In der 240. Minute p.i. beträgt sein zum Vorwert signifikanter Unterschiedswert 106.42 ± 3.40 mmHg. (Tab. 10 S.60 ; Abb. 4 S. 76).

Parameter V

Die Atemfrequenz hat den Vorwert 96.25 ± 6.79 1/min. Sie sinkt ohne Signifikanzen bis auf 85.50 ± 4.50 1/min in der 5. Minute p.i. zu ihrem niedrigsten Meßwert. Anschließend steigt sie wieder an und zeigt in der 240. Minute p.i. mit 91.71 ± 2.15 1/min fast wieder Vorwertqualität. (Tab. 11 S. 61; Abb. 5 S. 77).

Parameter VI

Die Pulsfrequenz sank zu keinem Meßzeitpunkt bemerkenswert unter den Vorwert von 350.00 ± 0 1/min.

(Tab. 12 S. 62; Abb. 6 S.78).

Fentanyl/DHB

Parameter I: pH arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	7.431	0.042	0.015		
5	8	7.391	0.009	0.003	*	
10	8	7.397	0.016	0.006		C
20	8	7.370	0.020	0.007	**	
30	8	7.350	0.029	0.010	**	
40	8	7.330	0.037	0.013	**	
60	15	7.299	0.031	0.008	**	A, CC
80	15	7.317	0.021	0.005	**	C
120	7	7.319	0.087	0.033	*	C
180	7	7.365	0.044	0.017	*	CC
240	7	7.430	0.023	0.009		AA

Fentanyl/DHB

Parameter II: pCO₂ arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S
0	8	37.67	4.42	1.56		
5	8	37.83	3.74	1.32		A
10	8	38.57	2.76	0.97		AA
20	8	40.88	2.39	0.84		
30	8	43.92	3.41	1.20	**	
40	8	44.83	4.29	1.51	**	
60	15	53.96	8.56	2.21	**	CC
80	15	50.10	6.45	1.66	**	CC
120	7	52.42	7.58	2.86	**	C
180	7	51.17	6.17	2.33	**	CC
240	7	43.30	0.97	0.36	**	AA

Fentanyl/DHB

Parameter III: pO₂ arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	80.25	4.33	1.53		
5	8	75.50	6.96	2.46		
10	8	74.00	3.81	1.35	*	
20	8	73.37	5.42	1.91	*	
30	8	73.75	5.49	1.94		
40	8	76.00	7.57	2.67		
60	15	62.06	13.13	3.30	**	A, CC
80	15	66.13	13.54	3.49	**	A, CC
120	7	59.85	7.71	2.91	**	AA, CC
180	7	56.71	9.75	3.68	**	AA, CC
240	7	56.42	2.76	1.04	**	AA, CC

Fentanyl/DHB

Parameter IV: Mitteldruck arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	118.75	8.76	3.09		
5	8	102.50	12.81	4.53	**	
10	8	100.00	13.09	4.62	**	C
20	8	95.00	11.95	4.22	**	
30	8	95.00	11.95	4.22	**	
40	8	97.50	10.35	3.66	**	CC
60	15	97.66	9.97	2.57	**	AA, CC
80	15	98.66	11.56	2.98	**	AA, CC
100	7	100.00	8.66	3.27	**	AA, CC
180	7	102.85	9.94	3.75	**	AA, CC
240	7	106.42	8.99	3.40	*	AA, CC

Fentanyl/DHB

Parameter V: Atemfrequenz

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	96.25	19.22	6.79		C
5	8	85.50	12.72	4.50		
10	8	92.50	9.66	3.41		A
20	8	88.25	14.36	5.07		
30	8	92.25	13.20	4.66		
40	8	90.50	4.37	1.54		
60	15	86.93	9.40	2.42		A
80	15	85.86	10.43	2.69		
120	7	86.00	3.99	1.51		
180	7	89.14	5.39	2.04		
240	7	91.71	5.70	2.15		

Fentanyl/DHB

Parameter VI: Pulsfrequenz

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	350.00	0	0		
5	8	350.00	0	0		
10	8	350.00	0	0		
20	8	350.00	0	0		
30	8	350.00	0	0		
40	8	343.75	17.67	6.25		AA
60	15	346.66	12.90	3.33		AA
80	15	350.00	0	0		
120	7	350.00	0	0		
180	7	350.00	0	0		
240	7	350.00	0	0		

4.3. Gruppe C: Pentobarbital

4.3.1. Versuchsserie I: Klinische Untersuchungen

Während der Mononarkose mit Pentobarbital bestand zwar eine Zeit der chirurgischen Toleranz, jedoch begann diese erst breit gefächert zwischen der 20. und der 37. Minute p.i. Sie hatte unterschiedlich lange Dauer (12 bis 18 Minuten). Für den Beginn und die Dauer der chirurgischen Toleranz ließen sich somit keine genauen Zeitpunkte feststellen. Zumindest während dieser unterschiedlich beginnenden und dauernden Zeiträume war der Lidreflex durch Betropfen der Augen mit physiologischer Kochsalzlösung auslösbar; auch das Anblasen des Auges schien mitunter eine Reaktion hervorzurufen.

Die exakt dokumentierbare Aufwachphase durch Reaktion auf Anblasen des Augapfels begann innerhalb eines Zeitraumes von 55 Minuten zwischen der 65. und der 120. Minute p.i.

Eine gute Muskelrelaxation bestand deutlich kurz vor, während und kurz nach der Zeit der chirurgischen Toleranz bis etwa zum Zeitpunkt der Weckbarkeit, Schmerzfreiheit deutlich nur während des operationsfähigen Zustandes.

Sediert waren die Ratten durchschnittlich bis zur 155. Minute p.i., danach waren sie leicht durch Geräusche oder Manipulationen am Käfig weckbar, wobei sie dann auch Kot und/oder Harn absetzten. Teilweise zeigten sie sogar recht waches Verhalten, wie Aggression bei Berührung.

Hinzuzufügen wäre noch, daß Pentobarbital in der beschriebenen Weise nur in der Verdünnung wirkte. Eine versehentlich, und später mehrere absichtlich unverdünnt gegebene Injektionen bewirkten nur Sedation der Tiere.

4.3.2. Versuchsserie II: Untersuchungen von Atmung und Kreislauf

Parameter I

Der arterielle pH hat den Vorwert 7.405 ± 0.008 ($-\log H^+$) Er sinkt 5 Minuten p. i. hochsignifikant auf 7.378 ± 0.006 ($-\log H^+$) und weiter auf 7.336 ± 0.017 ($-\log H^+$) in der 40. Minute p. i. Von da an steigt er wieder an und übersteigt den Vorwert signifikant in der 180. Minute p.i. mit 7.448 ± 0.012 ($-\log H^+$) und in der 240. Minute p.i. mit 7.455 ± 0.014 ($-\log H^+$). (Tab. 13 S. 66; Abb. 1 S. 73).

Parameter II

Der arterielle pCO_2 hat bei der Vorwertmessung den Druckwert 38.10 ± 1.50 mmHg, zu dem sich die folgenden Meßwerte zu keinem Zeitpunkt signifikant unterscheiden. Der höchste Partialdruck mit 43.07 ± 2.01 mmHg ist in der 120. Minute p.i. erreicht. In der 240. Minute p.i. beträgt der Meßwert 39.47 ± 0.98 mmHg. (Tab. 14 S. 67; Abb. 2 S. 74).

Parameter III

Der arterielle pO_2 beträgt bei der Vorwertmessung 80.87 ± 2.01 mmHg. In der 5. Minute p.i. ist er hochsignifikant auf 74.00 ± 2.90 mmHg abgesunken. Anschließend steigt er ab der 10. Minute p.i. wieder an und zeigt auch zu allen anderen Meßzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied zum Vorwert. In der 60. Minute p.i. ist der Sauerstoffpartialdruck mit 83.53 ± 52.58 mmHg am höchsten. (Tab. 15 S. 68; Abb. 3 S. 75).

Parameter IV

Der arterielle Mitteldruck hat den Vorwert 121.87 ± 3.26 mmHg. In der 5. Minute p.i. fällt er hochsignifikant auf 91.25 ± 3.26 mmHg und von da an weiter hochsignifikant fast gleichmäßig bis auf 52.14 ± 1.84 mmHg in der 180. Minute p.i. Diesen Wert behält er auch in der 240. Minute p.I. bei. (Tab. 16 S. 69; Abb. 4 S. 76).

Parameter V

Die Atemfrequenz hat den Vorwert 117.50 ± 2.50 1/min. Sie verringert sich hochsignifikant ab der 5. Minute p.i. mit 98.75 ± 4.79 1/min bis zur 60. Minute p.i. auf 82.00 ± 2.58 1/min und steigt dann - mit noch weiter bestehendem hochsignifikanten Unterschied zum Vorwert - auf 88.85 ± 2.82 1/min in der 240. Minute p.i. an.
(Tab. 17 S. 70; Abb. 5 S. 77).

Parameter VI

Die Pulsfrequenz sank zu keinem Meßzeitpunkt signifikant unter den Vorwert von 350.00 ± 0 1/min. Der unterste Wert beträgt in der 40. Minute p.i. 325.00 ± 16.47 1/min. Ab der 120. Minute p.i. entspricht die Pulsfrequenz dem Vorwert. (Tab. 18 S. 71; Abb. 6 S. 78).

Pentobarbital

Parameter I: pH arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	7.405	0.024	0.008		
5	8	7.378	0.018	0.006	**	
10	8	7.370	0.024	0.008	**	B
20	8	7.348	0.029	0.010	**	
30	8	7.340	0.036	0.012	**	
40	8	7.336	0.048	0.017	**	
60	15	7.365	0.049	0.012	*	A, BB
80	15	7.360	0.064	0.016	*	B
120	7	7.427	0.055	0.020		AA, B
180	7	7.448	0.033	0.012	*	AA, BE
240	7	7.455	0.038	0.014	*	AA

Pentobarbital

Parameter II: pCO₂ arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	38.10	4.23	1.50		
5	8	38.11	4.08	1.44		A
10	8	39.61	4.68	1.65		A
20	8	39.42	7.44	2.63		
30	8	40.53	7.93	2.80		
40	8	39.26	10.00	3.53		
60	15	40.16	7.87	2.03		A, BB
80	15	39.13	8.80	2.27		A, BB
120	7	43.07	5.31	2.01		AA, B
180	7	41.54	2.76	1.04		AA, BB
240	7	39.47	2.60	0.98		AA, BB

Pentobarbital

Parameter III: pO₂, arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	80.87	5.69	2.01		
5	8	74.00	8.21	2.90	**	
10	8	75.37	9.76	3.45		
20	8	79.37	12.25	4.33		
30	8	80.12	9.76	3.45		
40	8	82.37	9.94	3.51		
60	15	83.53	9.99	2.58		A, BB
80	15	82.53	12.93	3.33		BB
120	7	83.42	4.50	1.70		AA, BB
180	7	79.85	5.69	2.15		BB
240	7	82.14	6.44	2.43		BB

Pentobarbital

Parameter IV: Mitteldruck arteriell

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	121.87	9.23	3.26		
5	8	91.25	11.26	3.98	**	AA
10	8	82.50	17.52	6.19	**	B
20	8	80.00	17.72	6.26	**	
30	8	77.50	21.21	7.50	**	
40	8	68.75	18.85	6.66	**	BB
60	15	55.00	14.14	3.65	**	AA, BB
80	15	51.33	6.67	1.72	**	AA, BB
120	7	52.85	6.98	2.64	**	AA, BB
180	7	52.14	4.88	1.84	**	AA, BB
240	7	52.14	3.93	1.48	**	AA, BB

Pentobarbital

Parameter V: Atemfrequenz

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	117.50	7.07	2.50		AA, B
5	8	98.75	13.56	4.79	**	
10	8	89.25	21.85	7.72	**	
20	8	90.75	17.40	6.15	**	
30	8	83.75	12.02	4.25	**	
40	8	85.25	11.05	3.90	**	
60	15	82.00	9.99	2.58	**	
80	15	85.20	7.51	1.94	**	
120	7	87.71	5.34	2.02	**	
180	7	88.00	6.83	2.58	**	
240	7	88.85	7.47	2.82	**	

Pentobarbital

Parameter VI: Pulsfrequenz

t	n	$\bar{x}$	SD	SE	S1	S2
0	8	350.00	0	0		
5	8	350.00	0	0		
10	8	337.50	23.14	8.18		
20	8	337.50	23.14	8.18		A
30	8	332.50	34.12	12.06		A
40	8	325.00	46.59	16.47		A
60	15	339.33	30.34	7.83		AA
80	15	339.33	30.34	7.83		AA
120	7	350.00	0	0		
180	7	350.00	0	0		
240	7	350.00	0	0		

5. Statistische Auswertung

Als statistische Kennwerte wurden ermittelt:

Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung ($SD = \sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$) und
der Standardfehler ($SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$).

Es wurden für jeden Parameter die Meßwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten mit dem Vorwert = Zeitpunkt 0 verglichen.

Die Signifikanzgrenzen liegen bei $p \leq 0.05$ (signifikant) und $p \leq 0.01$ (hochsignifikant).

In den Tabellen wird signifikant mit * und hochsignifikant mit ** bezeichnet.

Signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede der Parameter zwischen den drei Anaesthetika zu gleichen Zeitpunkten wie folgt:

A bzw. AA	signifikant bzw. hochsignifikant unterschiedlich zu Gruppe A
B bzw. BB	signifikant bzw. hochsignifikant unterschiedlich zu Gruppe B
C bzw. CC	signifikant bzw. hochsignifikant unterschiedlich zu Gruppe C

In den Graphiken sind die oberen und unteren Grenzen der Standardfehler dargestellt.

PARAMETER I: PH ARTERIELL

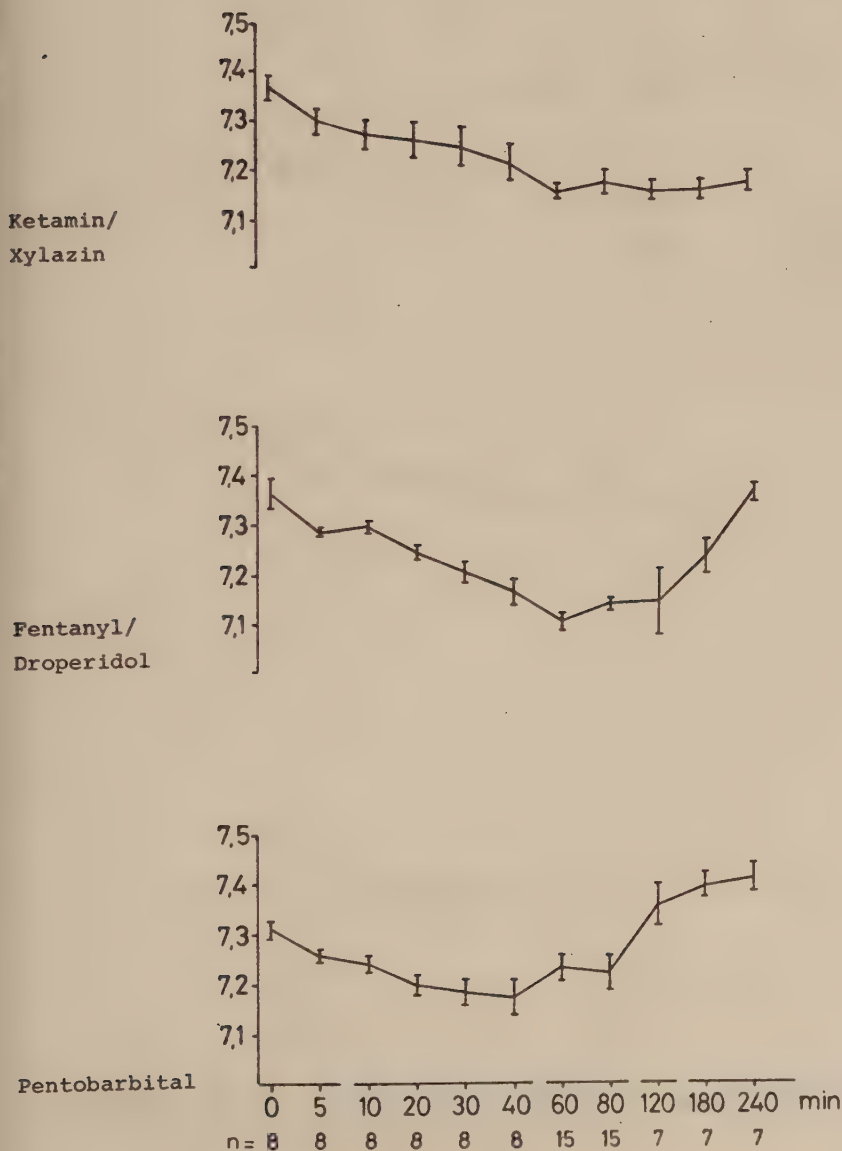
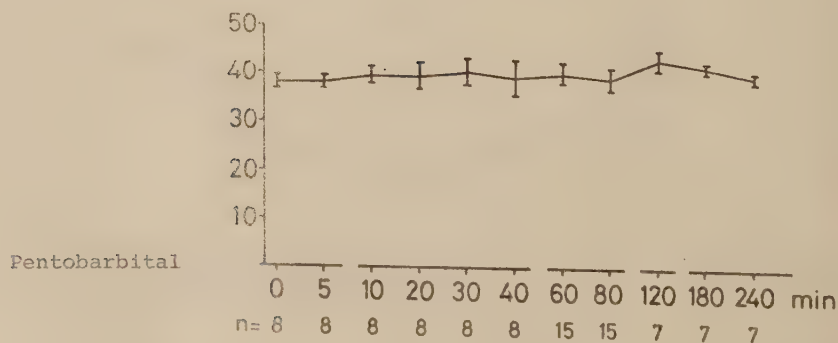
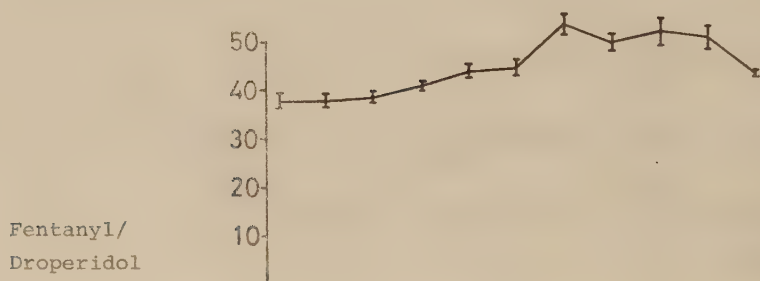
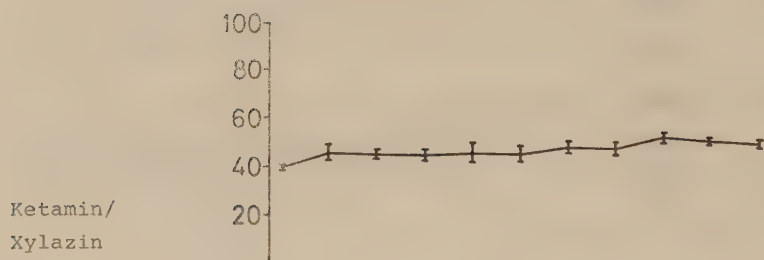


Abb. 1:

PARAMETER II: PCO_2 ARTERIELL



PARAMETER III: pO_2 ARTERIELL

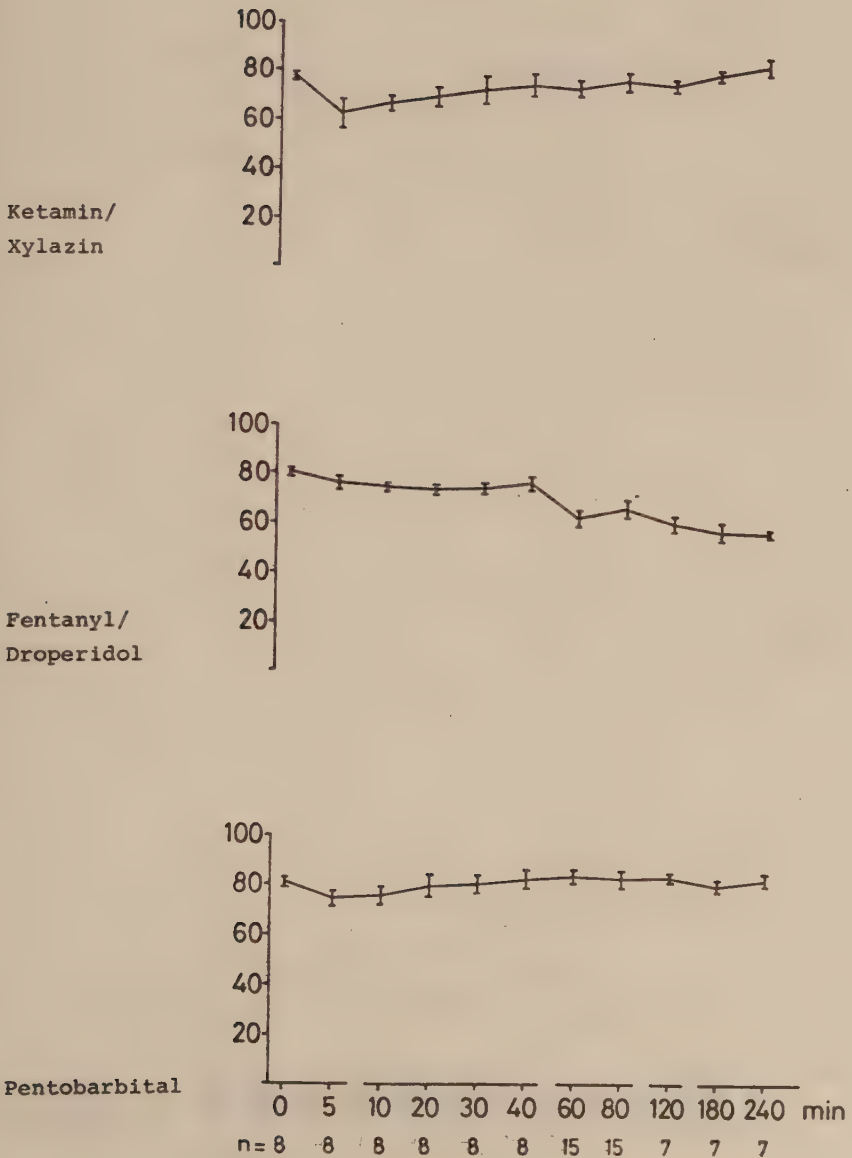


Abb. 3:

PARAMETER IV: MITTELDRUCK ARTERIELL

Ketamin/
Xylazin



Fentanyl/
Droperidol



Pentobarbital

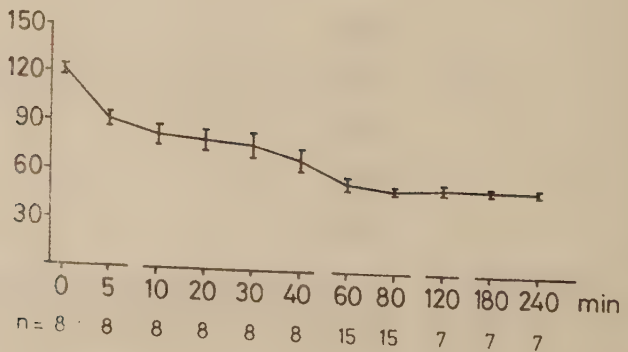


Abb. 4:

PARAMETER V: ATEMFREQUENZ

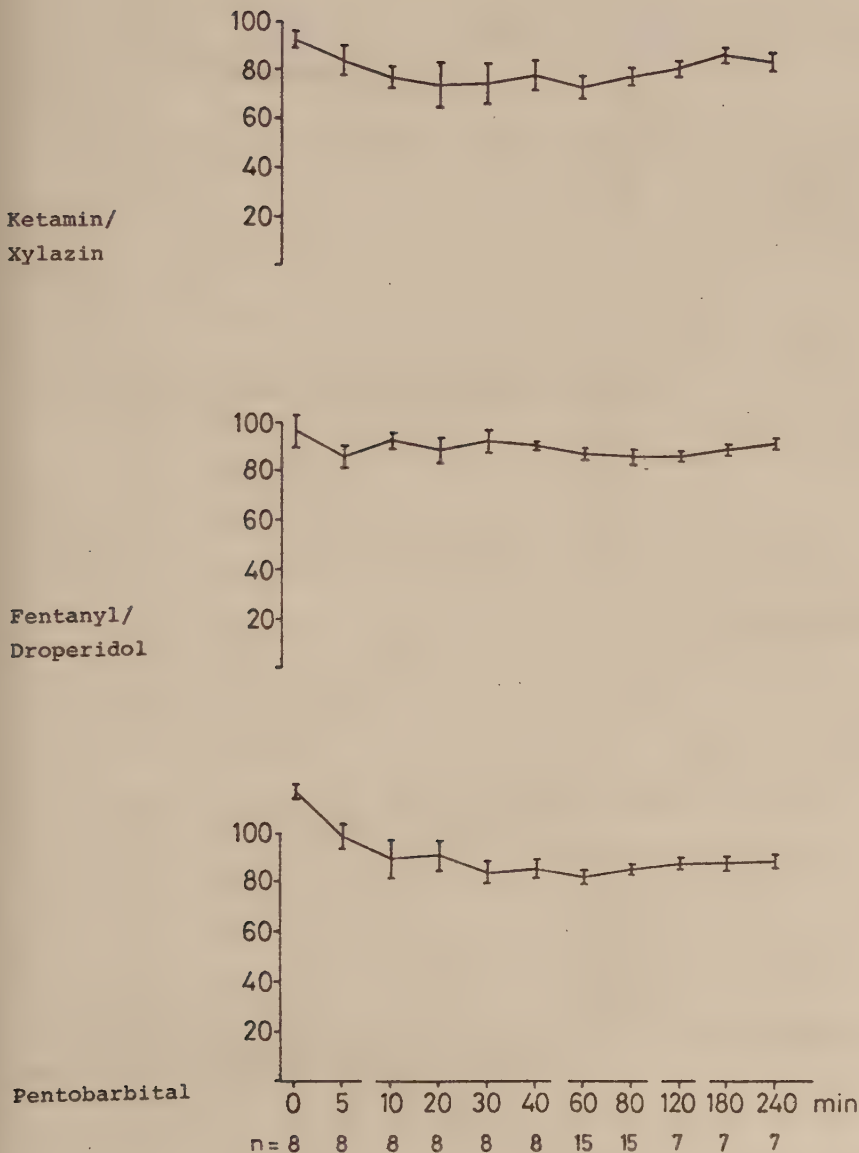


Abb. 5:

PARAMETER VI: PULSFREQUENZ

Ketamin/
Xylazin



Fentanyl/
Droperidol



Pentobarbital

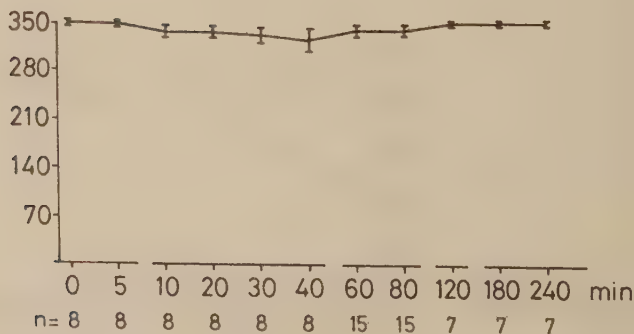


Abb. 6:

6. Diskussion der Ergebnisse

Während der Kombinations-Narkose mit Ketamin/Xylazin sind arterieller Mitteldruck und Pulsfrequenz über die gesamte Versuchsdauer hinweg unter die im Wachzustand gemessenen Werte abgesunken. Ab der 120. Minute p.i. zeigt sich bei den beiden Parametern eine wieder ansteigende Tendenz bzw. ein stabilisierter Zustand.

Möglicherweise überwiegt die kreislaufdepressive Wirkung des Xylazin. Zwar werden dem Ketamin kreislaufstimulierende Wirkungen (u.a. beim Hund) zugesprochen (18), aber TREESE (169) und Mc CARTHY (18) beschreiben bei der Katze und beim Affen hypotensive Effekte des Ketamin. Xylazin allein bewirkt bei der Ratte einen primären Blutdruckabfall (6, 55, 121, 143).

Ein von HARABACZ (60) beim Kaninchen beschriebener Wiederanstieg des arteriellen Mitteldrucks und der Pulsfrequenz ab der 65. Minute p.i. unter Ketamin/Xylazin i.m. konnte bei der Ratte in dieser Form zu keinem Meßzeitpunkt festgestellt werden.

Die Annahme einer eventuellen Addition der hypotensiven Wirkung von Ketamin und Xylazin bei der Ratte liegt demnach nahe.

Xylazin blockiert möglicherweise die Alpha-Rezeptoren, wodurch es dann zu einem Blutdruckabfall infolge peripherer Gefäßerweiterung kommt. Das Überwiegen des Vagotonus bewirkt die Bradycardie. Und da Ketamin, wie beschrieben (54, 150) auf das Myokard eine negativ-inotrope Wirkung ausübt, dürfte insgesamt somit der Abfall von Pulsfrequenz und Blutdruck unter Ketamin/Xylazin erklärbar sein.

Bei dieser Injektions-Narkose wird die Atmung langsamer, der pH-Wert des arteriellen Blutes sinkt leicht ab und der CO_2 -Partialdruck im arteriellen Blut steigt an.

Wenn eine metabolische Azidose besteht, könnte diese durch Hyperventilation kompensiert werden, wodurch der pH-Wert des Blutes wieder zunehmen würde. Da dies unter Ketamin/Xylazin

jedoch nicht der Fall ist, berechtigt es zu der Annahme, daß während dieser Narkose das Atemzentrum direkt beeinflußt wird.

Wegen der depressiven Wirkung auf Atmung und Kreislauf ist die Dosis des Xylazin von ursprünglich 16 mg/kg (38) auf 5 mg/kg erniedrigt worden (ERHARDT, persönliche Mitteilung).

Beim Kaninchen (14) soll Ketamin direkt atemdepressorische Wirkung haben, und dem Xylazin wird diese Wirkung von vielen Autoren übereinstimmend bei sämtlichen Tierarten zugesprochen (11, 104, 111, 117, 143).

Ab der 200. Minute p.i. waren die Tiere so wach, daß nach weiteren 40 Minuten spätestens die letzte Blutprobe entnommen und der Katheter vom Druckmeßgerät abgehängt werden mußten. Wann wieder Ausgangswerte in allen Parametern erreicht sind, konnte bei vierstündiger Beobachtung nicht ermittelt werden. Alle Ratten überlebten die klinischen Untersuchungen der Versuchsserie I um mindestens 24 Stunden.

Bei der Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/Droperidol nimmt der arterielle Mitteldruck signifikant ab; die Pulsfrequenz sinkt nie bemerkenswert unter den Ausgangswert von über 300/min.

Da eine negativ-inotrope Beeinflussung des Herzens in therapeutischen Dosierungen weitgehend ausgeschlossen werden kann (41, 133, 134), kommt die Blutdruckerniedrigung durch Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands und/oder des Herzzeitvolumens zustande (95, 131).

Obwohl Fentanyl eine ausgeprägte zentrale atemdepressorische Wirkung ausüben soll (9), konnte bei den vorliegenden Untersuchungen nur eine geringfügige, nicht signifikante Verlangsamung der Atemfrequenz festgestellt werden, was ORDY et al. (127) bei der Ratte unter Fentanyl ebenfalls beobachteten.

Jedoch sinkt der Sauerstoff-Partialdruck und der Partialdruck von Kohlendioxid im arteriellen Blut steigt an. Es besteht somit eine sogenannte globale Ateminsuffizienz.

Diese atemdepressorische Wirkung des Fentanyl wurde auch bei anderen Untersuchungen durch arterielle Blutgasanalysen vor, während und nach der Neuroleptanalgesie bzw. einzelnen Applikationen von Fentanyl bestätigt (69, 118, 142, 158).

Daher kann angenommen werden, daß die Atmung flacher wird. Dies würde bedeuten, daß verhältnismäßig viel Totraumventilation vorliegt, was eine alveoläre Minderbelüftung zur Folge hat. Und dies wiederum ruft die zum Teil hochsignifikante Azidose hervor, die durch das Absinken der pH-Werte im arteriellen Blut dokumentiert wird. Die beobachtete massive Zyanose unterstreicht noch die beschriebene Atmungsbeeinflussung während der Neuroleptanalgesie unter Fentanyl/Droperidol. Trotz dieser Wirkung haben sämtliche Versuchstiere die klinischen Untersuchungen mehr als 24 Stunden überlebt.

Während der Mono-Narkose mit Pentobarbital sinken Atemfrequenz und Blutdruck stark ab.

TOBER-MEYER (163) berichtet sogar von häufigem Atemstillstand mit Exitus, wenn bei verlängerter Operationsdauer nachdoziert werden muß.

Wie berichtet (58), setzen Barbiturate die Kontraktilität des Myokards erheblich herab, vermindern das Schlagvolumen und senken den Blutdruck.

In den vorliegenden Untersuchungen konnte ein Absinken der Pulsfrequenz unter die im Vorwert gemessenen Werte von über 300/min nicht festgestellt werden. Bei dieser hohen Pulsfrequenz fällt aber der arterielle Mitteldruck während der Meßzeiten über vier Stunden um ca. 58 % ab, obwohl die Tiere durchwegs in der letzten Stunde Spontanaktivität zeigen. Der pH-Wert des arteriellen Blutes nimmt ab, allerdings nicht in der Form wie unter Ketamin/Xylazin oder unter Fentanyl/DHB. Pentobarbital soll, wie auch andere Barbiturate, die Tätigkeit des Atemzentrums hemmen (103). Das Verhalten der Blutgase bei den hier beschriebenen Untersuchungen weist aber auf eine Vertiefung der Atmung hin, keineswegs auf eine Atemdepression. Allerdings konnte mit der Dosis von 32 mg/kg nur eine somale Kurzzeit-Analgesie mit unsicherer chirurgischer Toleranz erreicht werden.

Eine Narkosemethode sollte dem Ziel der durchzuführenden Untersuchung oder Operation in Narkosetiefe und Schlafdauer angepaßt sein. Der operationsfähige Zustand wird sowohl unter Ketamin/Xylazin über ca. 70 Minuten als auch unter Fentanyl/DHB über ca. 75 Minuten sehr gut erreicht; unter Pentobarbital ist der operationsfähige Zustand der untersuchten Ratten höchst ungenügend bzw. er wird überhaupt nicht erreicht. Zieht man nun noch die geringe narkotische und therapeutische Breite in Betracht, so wird die Pentobarbital-Narkose im Vergleich zu den beiden vorgenannten Methoden nicht mehr den Anforderungen gerecht.

Pentobarbital kann sehr wohl in Kombination mit wirksamen Narkotika zur Prämedikation herangezogen werden, wie es PERSDORF (132) z. B. beschreibt, und sein Platz als Mittel zur Euthanasie sei unbestritten.

Der pH-Wert unter Ketamin/Xylazin ist auch in der 240. Minute p.i. noch unter den Vorwert hochsignifikant abgesunken; LAGERWEIJ (104) erklärt dies aufgrund seiner Untersuchungen mit dem niedrigen pH-Wert (3.5 - 5.5) des Ketamin.

Die Parameter II ($p\text{CO}_2$) unter Ketamin/Xylazin und unter Fentanyl/DHB gleichen sich fast ab der 120. Minute p.i. bei ihrer Steigerung im Vergleich zum Vorwert, während unter Pentobarbital kaum Unterschiede festzustellen sind.

Der Sauerstoffpartialdruck unter Ketamin/Xylazin und unter Pentobarbital verändert sich im Vergleich zum Vorwert kaum, während er unter Fentanyl/DHB dramatisch absinkt, was die zu beobachtende Zyanose dokumentiert.

In der Beurteilung des arteriellen Mitteldrucks unterscheidet sich Ketamin/Xylazin kaum von Fentanyl/DHB; Pentobarbital jedoch bewirkt im Vergleich zu den beiden vorgenannten eine massive Drucksenkung.

Die Atemfrequenzen unter den drei untersuchten Narkosen unterscheiden sich kaum voneinander.

Nur unter Ketamin/Xylazin sinkt die Pulsfrequenz auffällig stark ab.

Die intramuskuläre Neuroleptanalgesie entweder mit Ketamin/Xylazin oder mit Fentanyl/DHB erwies sich als ein akzeptables Mittel zur Erreichung eines operationsfähigen Zustandes über mehr als 60 Minuten. Sie ist leicht und ohne großen Aufwand durchzuführen und wird den Ansprüchen für die meisten Operationen gerecht.

Andere Arbeiten (siehe Literaturstudie) zeigen auch die Verwendbarkeit in der tierärztlichen Praxis sowohl für kleine als auch für große Haustiere auf.

Allerdings sind die Narkose- und vor allem die Nachschlafzeiten unter Ketamin/Xylazin und auch unter Fentanyl/DHB sehr lang. Dadurch besteht die Gefahr, daß die Tiere zu sehr auskühlen. Außerdem erschwert der kataleptische Zustand der Ratten unter Fentanyl/DHB den chirurgischen Eingriff.

Für kürzere Eingriffe ist daher die weitere Verwendung von Inhalationsnarkotika zu erwägen; aber mit der Einschränkung der allzu kurzen Wirkdauer und der aufwendigen Narkoseüberwachung.

Eine Alternativlösung bietet die mittellangwirkende Neuroleptanalgesie mit Carfentanyl/Etomidate (148). Neuere Untersuchungen mit ultrakurzwirkenden morphinähnlichen Substanzen, wie Alfentanyl in Kombination mit dem Hypnotikum Etomidate versprechen gute Erfolge bei der Bemühung, eine kürzer wirkende Injektionsnarkose bei der Ratte zu entwickeln (16).

7. Zusammenfassung

An insgesamt 75 Ratten wurde die intramuskulär verabreichte Injektions-Anaesthesie mit Ketamin/Xylazin, die intramuskulär verabreichte Neuroleptanalgesie mit Fentanyl/Droperidol und die intraperitoneal verabreichte Mono-Narkose mit Pentobarbital untersucht.

Die Dosierungen betrugen:

1. 100 mg Ketamin + 16 mg Xylazin/kg
2. 0.15 mg Fentanyl-Base + 7.5 mg Droperidol/kg
3. 32 mg Pentobarbital/kg

Es wurden klinische Beobachtungen registriert, sowie Kreislaufparameter (Pulsfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck) und Atmungsparameter (Atemfrequenz, pH arteriell, $p\text{CO}_2$ arteriell und $p\text{O}_2$ arteriell) gemessen und miteinander verglichen.

Ergebnisse:

Unter Ketamin/Xylazin ist eine leichte Azidose und eine negative Beeinflussung des Kreislaufsystems zu beobachten. Die chirurgische Toleranzzeit beträgt 60 Minuten.

Unter Fentanyl/DHB sind Zyanose, globale Ateminsuffizienz und Katalepsie registriert worden. Die chirurgische Toleranz dauert ca. 75 Minuten.

Die Pentobarbital-Narkose wird im Vergleich zu den beiden vorgenannten Methoden nicht den Anforderungen gerecht.

8. Summary

The effects of anesthesia was tested after i.m. application of Ketamine-Xylazine and Fentanyl-Droperidol and after i.p. application of Pentobarbitone sodium.

The applied dosis was:

1. 100 mg Ketamine + 16 mg Xylazine/kg
2. 0.15 mg Fentanyl-Base + 7.5 mg Droperidol/kg
3. 32 mg Pentobarbitone/kg

Clinical observations were made.

The effects were measured of the circulatory system (Heart rate, mean arterial pressure), on the respiratory system (frequency of respiration, arterial pH, arterial CO₂- and O₂ partial pressures) and compared.

Results:

1. The effects of Ketamine/Xylazine exhibited a slight acidosis and negative effect on the circulatory system. The surgical tolerance is ca. 60 minutes.
2. The effects of Fentanyl/Droperidol exhibited Cyanosis, insufficiency of the respiratory system and catalepsy. The surgical tolerance is ca. 75 minutes.
3. Anesthesia with Pentobarbitone sodium does not show good comparing effects to the other methods.

9. Literatur

1. Aram, S., H. Benzer, J. Ganglberger, W. Haider, F. Lackner, O. Mayrhofer, W. Peter.:
Hohe Pentanyldosierung zur Anästhesie in der Cardio-
chirurgie.
W. F. Henschel, Probleme der intravenösen Anästhesie.
Perimed-Verlag (1976)
2. Arbeiter, K., H. Szekely, D. Lorin:
Über die Ergebnisse einer 5-jährigen Prüfung von
Bay Va 1470 Rompun an Hund und Katze.
Vet. Med. Nachr. 3, 252 (1972)
3. Artmeier, P.:
Erfahrungen über die Anwendung von Rompun in der Klein-
tierpraxis.
Vet. Med. Nachr. 3, 263 (1972)
4. Auberger, H.:
Neuroleptanalgesie und Nierenfunktion.
Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Springer-Verlag (1966)
5. Bauditz, R.:
Sedation, Immobilisation und Anästhesie von Zoo- und Wild-
tieren mit Rompun.
Vet. Med. Nachr. 3, 204 (1972)
6. Baumeister, M.:
Untersuchungen über die Verträglichkeit, Wirkung und
Anwendungsmöglichkeit von Rompun^R (=Xylazin)- Bayer beim
Rind.
Vet. Med. Diss. Hannover (1970)
7. Becker, M., U. G. Stauffer:
The Role of General Anesthesia in Experimental Surgery on
Young Minipigs.
Ped. Surg. 9, 515 (1974)

8. Behner, O., H. Hennecka, F. Hoffmeister, H. Kreiskott,
W. Meiser, H. W. Schubert, W. Wirth:
Deutsche Patentanmeldung der Farbenfabriken Bayer AG
vom 05.07.1962 Nr. 1174375 (1962)
9. Benzer, H., J. Brunner, J. Lempert, F. Muhar:
Neuroleptanalgesie und Atmung, atemmechanische und blut-
gasanalytische Untersuchungen.
Der Anästhesist 16 (7), 189 - 198 (1967)
10. Bergsten, G., S. Rejnö:
Erfahrungen aus klinischen und hämodynamischen Studien
über ein neues Sedativum für Pferde.
Vet. Med. Nachr. 3, 272 (1972)
11. Beutelspacher-Huizar, M.:
Alteracion de las constantes fisiologicas por la
Aministracion des 2-(2,6-Xilidino)-5,6-dihidro-4H-
1,3-Tiacina HCL (Bay Va 1470) en caninos.
Vet. Med. Diss. Universidad national Autonoma de Mexiko (1971)
12. Bohn, F. K.:
Praxisreife Anästhesie und Sedation von Hund und Katze.
Der Praktische Tierarzt 8, 433 (1974)
13. Bohn, F. K.:
Anästhesiepraxis bei Hunden und Katzen.
Schlüter'sche Verlagsanstalt Hannover (1975)
14. Bonath, K., H. Hirche, S. Lange:
Einfluß der Ketamin-hydrochlorid/Halothan-Sauerstoff-Narkose
auf Atmung, Blutgase und Säurebasenhaushalt des Kaninchens.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 93, 462 (1980)
15. Brodie, B. B., J. J. Burns, L. C. Mark, Ph. A. Lief,
E. Bernstein, E. M. Papper:
The Fate of Pentobarbital in Man and Dog and a Method for
its Estimation in Biological Material.
J. Pharmacol. and Exp. Ther. 109, 26 - 31 (1953)

16. Bubmann, H.:
Zur Neuroleptanalgesie i. p. bei der Ratte mit
Alfentanyl/Etomidate.
Vet. med. Diss., München (in Vorb.)
17. Cannell, H.:
Pentobarbitone-Sodium Anästhesia for Oral and Immuno-
logical Procedures in the Guinea-Pig.
Laboratory Animals 6, 55 - 60 (1972)
18. McCarthy, D. A.:
The Pharmacology of Ketalar. A review of Laboratory
Studies.
Ketalar (Ketamine hydrochloride PD & Co.),
1. Auflage Parke Davis Montreal (1971)
19. De Castro, J.:
Practical applications and limitations of analgesic
anaesthesia.
Acta Anaesth. Belg. 3, 107 (1976)
20. Chang, T., W. A. Dil, A. J. Glazko:
Metabolic Disposition of 2-(o-chloro-phenyl) 2-
methylamino-cyclohexanone CL 581 in Laboratory Animals
and Man.
Fed. Proc. 24, 268 (1965)
21. Chen, G., C. R. Ensor, A. Bohner:
The neuropharmacology of Ketamine.
J. Pharm. Therap. 152, 332 (1966)
22. Chen, G.
The Pharmacology of Ketamine.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Band 40
"Ketamine", S. 10, Springer-Verlag Berlin (1969)

23. Clarke, K. W., L. W. Hall:
Xylazine - A New Sedative for Horses and Cattle.
Vet. Rec. 85, 512 (1969)
24. Collier, H. O. J.:
The Abdominal Constriction Response and its Suppression
by Analgesic Drugs in the Mouse.
Brit. J. Pharm. Chemother. 32, 295 (1968)
25. Cornet, A.:
Vergleichsuntersuchungen der i. v. Ketamin/Xylazin - Narkose
mit der Pentobarbitalnarkose beim Kaninchen.
Vet. Med. Diss. München (in Vorb.)
26. Corssen, G., E. F. Domino:
Dissociative anaesthesia: further pharmacologic Studies and
first clinical experience with the Phencyclidin-derivative
Cl 581.
Anaesth. Analg. 45, 29 (1966)
27. Corssen, G., M. Miyasaka, E. F. Domino:
Changing Concepts in Pain Control during Surgery:
Associative Anaesthesia with Cl 581.
Anaesth. Analg. 47, 746 (1968)
28. Corssen, G.:
Beitrag zur Podiumsdiskussion auf dem II. Mainzer
Ketamin Symposium 1972.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 69 "Ketamin"
445 (1973)
29. Dick, W., S. Hofmann:
Der Einfluß von Dehydrobenzperidol, Fentanyl und Ketamine
auf die Darmmotilität von Hundesäuglingen.
Der Anaesthesist 6, 205 (1970)
30. Dill, W. A., L. Chucot, T. Chang:
Determination of Ketamine in Bloodplasma.
Anaesthesiology 34, 73 (1971)

31. Doenicke A.:
Vergleichende Serumcholinesterase-Aktivitätsbestimmung nach Barbituratnarkosen und Neuroleptanalgesie.
Die Neuroleptanalgesie, Anaesthesiologie und Wiederbelebung,
W. F. Henschel, Springer-Verlag (1966)
32. Domino, E. F., P. Chodoff, G. Corssen:
Pharmacologic effects of Cl 581, a New Dissociative
Anaesthetic in Man.
Pharmacol. Ther. 6, 279 (1965)
33. Dtsch. Abbott:
Nembutal^R. Gebrauchsinformation.
34. Dürr, U. M., W. Kraft:
Die Anwendung des Ketamin Hydrochlorid (Ketanest^R) zur
Ruhigstellung von Katzen.
Tierärztl. Umschau 26 (8), 402 (1971)
35. Duhm, B., W. Maul:
Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Bay Va 1470
an Ratten.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 82, 104 (1969)
36. Ehmke, J., A. Böhm:
Rompun zur Prämedikation für Operationen in Epidural-
anästhesie beim Pferd.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 78, 49 (1971)
37. Erhardt, W., R. Fritsch, P. Sprenglinger, K. Christ:
Klinische und experimentelle Vergleichsuntersuchungen
zwischen der Metomidate-Fentanyl und der Ketamin-Xylazin-
Narkose bei der Katze.
Archiv f. tierärztl. Fortbildg. 4, 56 Schlüter (1977)
38. Erhardt, W., I. Wriedt-Lübbe, M.-L. Schmeller, G. Neumann,
Ch. Pfeiffer, U. Pfeiffer, W. Tölle, G. Blümel:
Anästhesiologische Erfahrungen in der Experimentellen
Chirurgie.
Anästhesist 28, 359 (1979)

39. Erhardt, W., G. Neumann, H. Rechl, A. Cornet, I. Harabacz,
U. Pfeiffer, H. J. Reimann, G. Blümel:
Methods of Anesthesia in the Rabbit.
GV-SOLAS Düsseldorf (1981)
40. Etschenberg, E.:
Anästhesie mit Droperidol und Fentanyl.
Editio Cantor, Aulendorf/Württ. (1973)
41. Fischer, K., H. Dahm:
Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung der Neurolept-
analgesie auf die Funktion des Herzmuskels.
Advances in Anaesthesiology and Resuscitation,
Vol. 1, Medical Press Prag, 12 (1972)
42. Foldes, F. F., M. Schapira, T.A.G. Torda, D. Duncalf,
H. P. Shiffman:
Studies on the specificity of narcotic antagonists.
Anesthesiology 26, 320 - 328 (1965)
43. Fritsch, R.:
Über Entwicklung und Bedeutung der modernen Narkose.
Vet. Med. Nachr. 3, 191 (1972)
44. Fritsch, R., M. L. Nagel:
Narkose der Katze mit Ketamin und Xylazin.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 15, 280 (1975)
45. Fuentes, O.
Neuroleptanalgesie en el caballo con ciclohexamina.
Veterinaria Mexico 4 (2), 50 (1973)
46. Fuentes, O., E. Tellez:
Ketamine Dissociative Anaesthesia in the Cow.
Vet. Rec. 94, 582 (1974)
47. Garcia, D. A., C. E. Wrenn, D. Janson, K. E. Maire:
Deep Anaesthesia in the rat with the combined actio of
Droperidol-Fentanyl and Pentobarbital.
Lab. Anim. Sci. 25, 585 - 587 (1975)

48. Gardocki, J. F., J. Yelnosky:
A study of some of the pharmacologic actions of Fentanyl
citrate.
Tox. Appl. Pharm., 6, 48 (1964)
49. Garner, H. E., J. F. Amend, J. P. Rosborough:
Effects of Bay 1470 on Respiratory-Parameters in Ponies.
Vet. Med./Small Anim. Clin. 66, 921 (1971)
50. Garner, H. E., J. F. Amend, J. P. Rosborough:
Effects of Bay 1470 on Cardiovascular Parameters in Ponies.
Vet. Med./Small Anim. Clin. 66, 1016 (1971)
51. Gass, H.:
Beitrag zur Sedierung und Narkose bei Großkatzen
(Löwen Tigern, Geparden).
Kleintierpraxis 17 (5), 142 (1972)
52. Gemperle, G.
Diskussionsbemerkung.
Anästhesiologie und Wiederbelebung.
Bd. 69, Ketamin, S. 455, Springer-Verlag (1973)
53. Ginsberg, H., F. Gerber:
Cl 581 rapport portant sur 100 malades.
South African Med. 42, 1177 (1968)
54. Goldberg, A. H., W. P. C. Phear, P. W. Keane:
Effects of Ketamin on Contractile Performance and
Excitability of Isolated Heartmuscle.
Pharmacol. exp. Ther. 175, 388 (1970)
55. Goranov, S., O. N. Neijtshev, K. R. Kroitshev:
Experimentelle und klinische Untersuchungen des Präparates
Rompun beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 485 u. 521 (1971)
56. Grell, F. L., R. A. Koons, J. S. Denson:
Fentanyl in anaesthesia: a Report of 500 cases.
Anaesth. Analg. Curr. res. 49, 523 (1970)

57. Gürtner, Th.:
Einfluß der Neuroleptanalgesie auf die Leberfunktion.
Fortschritte der Neuroleptanalgesie.
Anästhesie und Wiederbelebung, Bd. 18,
M. Gemperle, Springer-Verlag (1966)
58. Hamer, Ph., D. Heitmann:
Möglichkeiten und Grenzen der Neuroleptanalgesie.
Anästhesiologische Informationen 4, 10 Perimed-Verlag (1975)
59. Hamlin, R. L., S. M. Ginaren, C. R. Smith:
Fentanyl-Citrate - Droperidol and Pentobarbital for
Intravenous Anesthesia in Dogs.
J. A. V. M. A., Vol. 152, (4) 360 - 364 (1968)
60. Harabacz, I.:
Die Neuroleptanalgesie mit Ketamin-Xylazin i.m. beim
Kaninchen.
Vet. Med. Diss. München (1981)
61. Hatlapa, H. H., R. Fritsch:
Wild in Gehegen.
Verlag Paul Parey, Hamburg und Berlin (1974)
62. Heise, A., G. Kroneberg:
Periphere und zentrale Kreislaufwirkung des Sympathico-
mimetikums 2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinhydro-
chlorid (Bay 1470).
Naunym-Schiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 266, 350 (1970)
63. Henschel, W. F.:
Fehler und Gefahren bei der Neuroleptanalgesie.
3. Bremer NLA-Symposium, Mai 1966, in:
Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte,
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 3 - 19 (1967)
64. Henschel, W. F.:
Die klassische Form der Neuroleptanalgesie einschließlich
Prämedikation.
Die Neuroleptanalgesie. Bilanz einer Methode, Thieme Verlag
29 - 34 (1974)

65. Henschel, W. F.:
Ist die klassische Form der Neuroleptanalgesie noch modern?
Vortrag anlässlich der Frankfurter Fortbildungstagung
(Nord-West-Krankenhaus), November (1979)
66. Hensel, I.:
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechseleränderungen
unter Ketamin-Narkose.
Anästhesist 21 (2), 44 (1972)
67. Höhne, E.:
Moderne Narkose mit dem Allgemeinanästhetikum Ketanest
(Vetalar) in der Kleintierpraxis.
Tierärztl. Praxis 2, 445 (1974)
68. Hoffmeister, F.:
On the Possible Relations Between Postganglionic Adrenergic
and Cholinergic Neurone Blockade Demonstrable in the
Peripheral Autonomous Nervous System and Centralanalgesia.
Spulairac, Cahn and Charpentier, Pain 281 (1968)
69. Hollmen, A., J. Hakalchto, K. Lauritsalo., M. A. K. Mattila:
A comparision of postoperative acid-base equilibrium and
respiratory after two types of Neuroleptanalgesia.
Brit. J. Anaesth., 38, 191 (1966)
70. IFFA MERIEUX GmbH
Narcoren^R. Gebrauchsinformation.
71. Janssen, P. A. J.:
A review of the chemical features associated with strong
Morphine-like activity.
Brit. J. Anaesth., 34, 260 (1962)

72. Janssen, P. A. J.:

Recent advances in the butyrophenone series.

Proceedings of the third meeting of the Collegium
Internationale Neuropsychopharmacologicum, Munich,
September 1962 Neuropsychopharmacology 3, 331 (1964)

73. Janssen, P. A. J.:

Toxicology and metabolism of butyrophenones.

Excerpta Medica International Congress Series No. 145, 9,
107 - 112 (1967)

74. Janssen, P. A. J.:

Safety evaluation of R 4749 in maled mongrel femal dogs and their
progeny.

Toxicological Research Report on Droperidol No. 43
(65.10.10)

75. Janssen, P. A. J.:

The distribution and metabolism of Droperidol in the wistar rat.
Biological Research Report No. 1, Janssen Pharmaceutica 1972

76. Janssen, P. A. J.:

Potential of oral R 4749 for embryotoxicity and teratogenic
effects in rats.

Toxicological Research Report on R 4749 No. 409
(72.06.07)

77. Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers:

Chemistry and Pharmacology of compounds related to
4-(4-hydroxy-4phenylpiperidino)-butyrophenone.
Part. II. Inhibition of Apomorphine-vomiting in dogs.
Arzneim. Forsch. 9, 765 (1959)

78. Janssen, P. A. J., C. E. J. Niemegeers, J. G. C. Dony:

The inhibitory effect of Fentanyl and other Morphine-like
analgetics on the warm water induced tail withdrawal
reflex in rats.

Arzneim.- Forsch., 13, 502 (1963)

79. Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, K. H. L. Schellekens
et coll.:
The pharmacology of Dehydrobenzperidol* (R4749)
a new potent and short acting neuroleptic agent,
chemically related to Haldol*-Janssen.
Arzneim. Forsch. 13, 205 - 211 (1963)
80. Janssen P. A. J., C. J. E. Niemegeers, K. H. L. Schellekens
Chemistry and pharmacology of compounds related to
4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-butyrophenone.
Part. II. Duration of antiemetic action and oral
effectiveness of Haldol*-Janssen (R1625) and of Chlorpromaz.
in dogs.
Arzneim. Forsch. 10, 955, (1960)
81. Janssen Pharmaceutica Research Laboratoria:
Teratological data in rats receiving R4749 orally and
subcutaneously.
Toxicological Research Report on Droperidol No. 41.
(65.10.10)
82. Janssen Pharmaceutica Research Laboratoria:
Teratological data in rats receiving R4749.
Toxicological Research Report on Droperidol No. 42.
(65.10.10)
83. Janssen Pharmaceutica Research Laboratories:
Oral fertility studies in wistar rats R4749.
Experiment No. 573 (75.03.11)
84. Janssen Pharmaceutica
Toxicity study on Fentanyl in rats and dogs.
Toxicological Research Report Nr. 9
85. Janssen Pharmaceutica
Safety evaluation of Fentanyl administered intravenously
to dogs for thirty days.
Toxicological Research Report Nr. 108

86. Janssen, P. A. J., C. van de Westeringh, A. H. M. Jagenau
et coll:
Chemistry and pharmacology of CNS-depressants related to
4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidino)-butyrophenone.
Part I. Synthesis and screening data in mice.
J. Med. Pharm. Chem. I., 281, (1959)
87. Janssen GmbH
Fentanyl-Janssen. Hochpotentes Analgetikum in der
Anästhesiologie.
Produktinformation (1981)
88. Janssen GmbH
Dehydrobenzperidol. Hypnosedativ stark wirksames Neuroleptikum
aus der Reihe der Butyrophenone.
Produktinformation (1980)
89. Kassel, H.:
Ketanest-Anästhesie bei Urämie.
Anästhesiologie und Wiederbelebung, Bd. 69, 362 Ketamin,
Springer-Verlag Berlin (1973)
90. Kaump, D. H., S. Kurtz, R. Fiske, J. Schardein:
Toxicology of Ketamine.
Anästhesiologie und Wiederbelebung, Bd. 40, Ketamine 12
(1969)
91. Kay, B.:
"How much Fentanyl?"
Cambridge symposium (1977)
92. Keller, H., A. Müller:
Versuche zum medikamentösen Niederlegen von Pferden mit
Bay Va 1470 in Kombination mit verschiedenen Injektionsnarkotika.
Berlin. Münch. tierärztl. Wschr. 82, 321 (1969)
93. Keller, H.:
Weitere Erfahrungen mit der Anwendung, Dosierung und der Wirkung
von Rompun beim Pferd.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 84, 266 (1971)

94. Kerr, D. D., E.W. Jones, K. Huggins, W. C. Edwards:
Sedative and other Effects of Xylazine given intravenously
to Horses.
Am. J. Vet. Res. 33, 525 (1972)
95. Kettler, D.:
Hämodynamische Komponenten des myokardialen Energiebedarfs
und Sauerstoffversorgung des Herzens bei verschiedenen
Narkosen.
In: Anästhesiologie und Wiederbelebung, Bd. 67
Springer-Verlag (1972)
96. Khamis, Y., K. Fuad, A. Sayed:
Vergleichende Untersuchungen von Tranquilizern/Sedativa
beim Dromedar.
Vet. Med. Nachr. 4, 335 (1973)
97. Klöppel, G.:
Immobilisation und Narkose bei Zoo- und Wildtieren.
Berl. Münchn. tierärztl. Wschr. 88, 295 (1975)
98. Kübler, H., P. Regenfuss:
Eine einfache orotracheale Intubationstechnik beim Ver-
suchskaninchen.
Z. ges. exp. Med. 154, 325 - 327 (1972)
99. Kreppel, E.:
Tierexperimenteller Beitrag zum Wirkungsspektrum einiger
Butyrophenonderivate.
Arzneim. Forsch. 16, 257 - 268 (1966)
100. Kreuscher, H., H. Gauch:
Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (Cl 581)
auf das cardiovasculäre System des Menschen.
Anästhesist 16, 229 (1967)

101. Kronenberg, G., A. Oberdorf, F. Hoffmeister, W. Wirth:
Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethyl-phenyl-amino)-
-4H-5,6-dihydro-1,3thiazin (bayer 1470), eines Hemmstoffes
adrenergischer und cholinergischer Neurone.
Naunym-Schmiedeberg's Arch. Pharm. exp. Path 256, 257 (1967)
102. Kubicki, St., P. Zadeck:
EEG-Veränderungen durch Neuroleptanalgesie.
Die Neuroleptanalgesie, W. F. Henschel, Springer-Verlag (1966)
103. Kuschinsky, G., J. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
104. Lagerweij, E., P. W. Stolk:
A Comparative Investigation into some Cardiovascular
Parameters and Bloodgasses during Anesthesia in Cats
with Metomidate-Fentanyl, Acepromazin-Ketamine-Atropin
and Xylazin-Ketamine-Atropin.
Voorjaarsdagen, Netherlands Small Animal Association,
50 (1974)
105. Langrehr, D., R. Müller:
Über die Bedeutung von Cl 581 für die vet. med.
Anästhesiologie mit besonderer Berücksichtigung der Zootiere.
Sonderdruck aus Verhandl. II. Intern. Symp. über die Er-
krankung der Zootiere, Prag 141 (1967)
106. Langrehr, D., W. Stolp:
Der Einfluß von Ketamine auf verschiedene Vitalfunktionen
des Menschen.
Anästhesiologie und Wiederbelebung, Bd. 40,
Ketamine S. 25, Springer-Verlag (1969)
107. Langrehr, D., I. Kluge, R. Neuhaus:
5 Jahre Erfahrung mit der Ketamine-Anästhesie.
Anästh. Intensivmed., Praxis 7, 5 (1972)

108. Langrehr, D.:
Pharmakodynamische Wirkung von Ketamin und Beeinflussung
von Organsystemen. Neuere pharmakodynamische und
klinische Erkenntnisse.
Ketanest-Symposium, Dortmund 23.04.1974
Parke-Davis Information, 5 (1974)
109. Langrehr, D., G. Singbartl:
Die Herz-Kreislaufwirkung von Ketamin.
Erlanger Anästhesie Seminare I. Verl. Medizin Media
Analyse W. Henke, Bubenreuth (1977)
110. Lumb, W. V., E. W. Jones:
Veterinary Anaesthesia.
Lea and Febiger, Philadelphia (1973)
111. Maillard, J. D.:
Essais d'utilisation du Bay Va 1470 (Rompun N.D.)
dans l'anesthésie des carnivores domestiques.
These med. vet., Toulouse (1973)
112. Maruyama, Y., E. Hosoya:
Studies on the fate of Fentanyl.
Keio J. Med. 18, 59 - 70 (1969)
113. Mayr, A.:
Erfahrungsberichte über die Verwendung von Ketanest zur
Narkose von kleinen Labortieren und Schweinen.
Parke Davis & Co. München (1971)
114. Merckenschlager, M., H. Hiller:
Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 88, 289 - 295 (1975)
115. Michenfelder, J. D., R. A. Theye:
Effects of Fentanyl, Droperidol and Innovar on canine
cerebral metabolism and blood flow.
Brit. J. Anaest. 43, 630 (1971)

116. Miyaska, M., E. F. Domino:
Neuronal mechanism of Ketamin-induced anaesthesia.
In. J. Neuropharmacol. 7, 557 (1968)
117. DeMoor, A., P. Desmet:
Einfluß von Rompun auf das Säure-Basen-Gleichgewicht
sowie auf arteriellen O₂-Druck bei Rindern.
Vet. Med. Nachr. 2, 155 (1971)
118. Mostert, J. W., R. J. Trudnowski, A. M. Seniff, R. H. Moore,
R. W. Case:
Clinical comparison on Fentanyl with Meperidine.
J. Clin. Pharm., 8, 382 (1968)
119. Moye, R. J., A. Pallet, W. Myron, J. Smith:
Clinical use of Xylazine in dogs and cats.
VM/SAC 68 No. 3, 236 (1973)
120. Müller, R.:
Die Narkose des Hundes mit Ketamin-Xylazin-Diazepam unter
besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung von Atmung
und Kreislauf.
Vet. Med. Diss. München (1976)
121. Naegeli, H.:
Vergleichende Untersuchungen über Atmungs- und Kreislauf-
veränderungen beim medikamentellen Niederlegen des Rindes
mittels Rompun, Hypnodil und Rompun-Pentothal.
Vet. Med. Diss. Zürich (1977)
122. McNeil:
Safety evaluation of McN-JR-4749 administered intravenously
to dogs for thirty days.
Toxicological Research Report No. 109 (650802)
123. McNeil:
Safety evaluation of McN-JR-4749 administered intravenously
to rats for thirty days.
Toxicological Research Report No. 137 (651019)

124. McNeil:

Toxicity study of McN-JR-4749 in rats and dogs.
Toxicological Research Report No. 10 (630529)

125. Neumann, G., W. Erhardt, C. Scholz, B. Schneider, G. Blümel:
Methods of Anaesthesia in the Rat.
G V Solas, Düsseldorf (1981)

126. Oepfert, G.:

Die Narkose der Katze mit Ketamin-Xylazin unter besonderer
Berücksichtigung der Atmungs- und Kreislaufbelastung.
Vet. Med. Diss. München (1973)

127. Ordy, J. M., H. E. Kretchmer, T. H. Gorry, T. J. Herschberger:
Comparisons of effects of Morphine, Meperidine, Fentanyl
and Fentanyl-Droperidol.
Clin. Pharm. Therap. 4, 488 (1970)

128. Parke Davis:

Ketanest. Allgemeinanästhetikum zur i.m. und i.v. Injektion.
Parke Davis and Co., München (1977)

129. Paterson, R. C., H. H. R. Rowe:

Surgical Anesthesia in conventional and gnotobiotic rats.
Lab. Anim. 6, 147 - 154 (1972)

130. Patschke, D.:

Einfluß hoher Dosen Fentanyl und Piritramid auf Hämodynamik,
Koronardurchblutung und myokardialen Sauerstoffverbrauch.
Der Anästhesist, 25, 309 (1976)

131. Patschke, D., J. B. Brückner, J. Eberlein, W. Hess, J. Harnow
E. Weymar:

Einfluß von Althesin, Etomidat und Fentanyl auf Hämodynamik
und myokardialen Sauerstoffverbrauch beim Menschen.
Canad. Anaesth. Soc. J., 24, 57 (1977)

132. Persdorf, Th.:
Potenzierte Neuroleptanalgesie beim Hund und Ketamin-
Xylazin-Narkose bei der Katze.
Der prakt. Tierarzt 12, 704 (1974)
133. Peter, K., K. van Ackern, B. Frey, R. Schoenian:
Die Wirkung verschiedener Narkotika auf Herz und Kreislauf.
Z. praktische Anästhesie und Wiederbel 5, 263 (1972)
134. Pichlmayer, I.
Das Verhalten der Hirnrindendurchblutung bei Hunden unter
verschiedenen Narkosearten.
Z. Kreislaufforsch. 6, 622 (1969)
135. Pichlmayer, I., D. Gauch, I. Meiser et coll:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von
Dehydrobenzperidol* auf Durchblutung, Stoffwechsel und
Autoregulation des Gehirns.
Anaesthesist 22, 308 - 310 (1973)
136. Podlesch, I.:
Blutgasanalysen während Ketamin-Narkosen unter Berück-
sichtigung von Prämedikation und Nachinjektion.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 40, Ketamine 133
(1969)
137. Pütter, J., G. Sagner:
Chemische Rückstandsuntersuchungen an Rompun (Bay Va 1470).
Vet. Med. Nachr. 2, 133 (1973)
138. Richter, M.:
Verhalten der Serumelektrolyte und Blutgase unter
Neuroleptanalgesie.
Die Neuroleptanalgesie, Springer-Verlag (1966)
139. Roberts, F. W.:
Anaesthesia in Pigs.
Anaesthesia 26, 445 (1970)

140. Rolly, G.:
Use of Ketamine as Monoanaesthetic in Clinical Anaesthesia,
Acid-Base Status and Oxygenation.
Anästhesiologie und Wiederbelebung, Bd. 40 Ketamine, 117
(1969)
141. Rosenberger, G., E. Hempel, M. Baumeister:
Beitrag zur Wirkung und den Anwendungsgebieten des
Präparates Rompun beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 75, 572 (1968)
142. Rügheimer, E.:
Zur Anwendung der Neuroleptanalgesie bei Operationen mit
der Herz-Lungen-Maschine.
Neuroleptanalgesie Klinik und Fortschritte,
F. K. Schattauer-Verlag (1967)
143. Sagner, G., F. Hoffmeister, G. Kronenberg:
Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates
für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinär-
medizin (Bay Va 1470). Vet. Med. Nachr. 3, 240 (1969)
144. Schatzmann, U., P. Hauser:
Sedierung und Narkose.
In: W. Kraft, Katzenkrankheiten, Scharper-Verl. Hannover (1977)
145. Schmid, A.:
Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Neben-
wirkungen von Ketaminhydrochlorid.
Tierärztl. Praxis 8, 5 (1980)
146. Schmidtke, D., H. O. Schmidtke, G. Kelch:
Zur Analgesie von Hund und Katze.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 6, 110 (1974)

147. Schellenberger, A., A. Doenicke, Th. Gürtner:
Anästhesie mit Droperidol und Fentanyl, Erfahrungen mit der
Neuroleptanalgesie bei längerdauernden Operationen bei
Patienten mit Lebererkrankungen.
Neuroleptanalgesie. Klinik und Fortschritte,
W. F. Henschel, F. K. Schattauer-Verlag (1967)
148. Scholz, C.:
Die Anästhesie bei der Ratte mit Carfentanyl (R33799)
und Etomidate (R26490).
Vet. Med. Diss. München (1980)
149. Schomburg, E. D.:
Zur retikulären Wirkung von Ketamin im Vergleich mit anderen
intravenösen Narkotika.
Dtsch. Med. Wschr. 15, 651 (1971)
150. Singbartl, G., D. Langrehr, R. Neuhaus:
Ketamin-Eine Herz-Kreislauf-stimulierende Substanz mit
direkt kardiodepressiver Eigenwirkung.
Prakt. Anästh. 10, 335 (1975)
151. Skarda, R.:
Das Verhalten von Kreislauf und Atmung beim Niederlegen
des Pferdes mit Rompun^R und Pentothal.
Vet. Med. Diss. Zürich (1971)
152. Sobestiansky, J.:
Über die Wirkung von Ketamin, Xylazin und deren Kombination
mit Propionyl-Promazin und Azaperon beim Schwein.
Vet. Med. Diss. Hannover (1972)
153. Stanley, V., K. W. Hunt:
Cardiovascular and Respiratory Function with Cl 581.
Anaesth. Analg. 47, 760 (1968)
154. Star, E. G.:
Die endotracheale Intubation von Kaninchen unter Ketamin und
Xylazin.
Res. Exp. Med. 176, 1 (1979)

155. Staub, O. C.:
Anästhesie beim Schaf durch Rompun.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 537 (1971)
156. Steinhausen, M.:
Eine Methode zur Differenzierung proximaler und distaler
Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihre Anwendung
zur Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeiten.
Krügers Archiv 277, 23 - 35 (1963)
157. Stöcker, L.:
Klinische Erfahrungen mit Ketamine bei Eingriffen im Zahn-,
Mund- und Kieferbereich.
Dtsch. Zahnärztl. Zeitschrift 21 (10), 1241 (1969)
158. Strauer, B. E.:
Contractile responses to Morphine, Piritramid, Meperidine
and Fentanyl: a comparative study of effects on the
isolated ventricular myocardium.
Anaesthesiology 37, 304 (1972)
159. Szappanyos, D., M. Gemperlé, A. Isard:
Die Verwendung von Ketamin (Ketalar) als anästhetisches
Mittel in der Veterinärchirurgie.
Bull. Soc. Sci. Vet. Med. Comp., Lyon 72, 1 (1970)
160. Tang, A.:
Spinal-cord Depressant Effects of Ketamine and Etomidate in
the Cat and the Rat.
Anaesthesiology 39, 37 (1973)
161. Taylor, P.:
Ketamine Anaesthesia in the Pregnant Sheep.
Vet. Rec. 90, 35 (1972)
162. Thurmon, I. C., D. R. Nelson, G. J. Christie:
Ketamine Anaesthesia in Swine.
J. Am. Med. Assoc. 9, 1325 (1972)

163. Tober-Meyer, B.:
Vorschläge zur Narkose bei Kaninchen, Meerschweinchen und kleinen Nagern.
Kleintierpraxis. 22, 335 (1977)
164. Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
Differentiation of the Cardiovascular Effects of Cl 581.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 47, 769 (1968)
165. Traber, D. L., R. D. Wilson:
Involvement of the Sympathetic Nervous System in the Pressor Response to Ketamine.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 48, 248 (1969)
166. Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
Blockade of the Hypertensive Response to Ketamine.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 49, 604 (1970)
167. Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
The Effect of Beta Adrenergic Blockade on the Cardio-pulmonary Response to Ketamine.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 49, 604 (1970)
168. Traber, D. L., R. D. Wilson, L. L. Priano:
The Effect of Alpha Adrenergic Blockade on the Cardio-pulmonary Response to Ketamine.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 50, 737 (1971)
169. Treese, N., B. Niemczik, C. Reuther:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die myocardiale und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin auf das Herz-Kreislauf-System.
Anaesthesist 22, 117 (1973)
170. Tronike, R., G. Vocke:
Beitrag zur Anwendung des Präparates Rompun als Sedativum und zur Narkoseprämedikation beim Pferd.
Vet. Med. Nachr. 4, 258 (1979)

171. Vedel, M., P. Choffat:
Anaesthesia of the Rabbit.
Eur. Surg. Res. 10, 121 (1978)
172. Virtue, R. W., M. Alanis, M. Moro, T. La Fargue, H. K. Vogel,
D. R. Metcalf:
An Anaesthetic Agent: 2-o-chlorophenyl,2-methyl-amino-
cyclohexanone-HCl (Cl 581).
Anaesthesia 28,823 - 833 (1967)
173. Wasel, E.:
Narkose bei kleinen Heimtieren.
Collegium veterinarium (Prakt. Tierarzt) 127 (1976)
174. Weidringer, J. W., A. Ippisch, P. Bauerfeind, B. Landauer,
W. Erhardt, G. Blümel:
Beeinflussung der Darmmotilität durch Analgetika
(in Vorbereitung)
175. Weingarten, S. M.:
Dissociation of Limbic and Neocortical EEG Patterns in
Cats under Ketamine Anaesthesia.
J. Neurosurgery 37, 429 (1972)
176. Weisbroth, S. H., J. H. Fudens:
Use of Ketamine Hydrochloride as an Anaesthetic in
Laboratory Rabbits, Rats, Mice and Guinea Pigs.
Am. Lab. Anim. Sci. 22 (6), 904 (1972)
177. Westhues, M., R. Fritsch:
Die Narkose der Tiere.
Bd. I und II, Paul Parey, Berlin (1961)
178. White G. L., D. D. Holmes:
A Comparison of Ketamine and the Combination Ketamine-
Xylazine for Effective Surgical Anaesthesia in Rabbits.
Lab. Anim. 26, 804 (1976)
179. Wieber, J., R. Gugler, H. J. Hengstmann, H. J. Dengler:
Pharmacokinetics of Ketamine in Man.
Anaesthesist 24, 260 - 263 (1975)

180. Wiesner, H.:
Zur Neuroleptanalgesie bei Zootieren und Gatterwild unter Anwendung des Teleinjekt-Systems.
Kleintierpraxis 20, 18 (1975)
181. Wiesner, H.:
Zur Narkosepraxis mit dem "Blasrohrgewehr".
Kleintierpraxis 22, 327 (1977)
182. Wirth, W., F. Hoffmeister, H. Kreiskott:
Pharmakologische Wirkungstypen zentral dämpfender psychotroper Stoffe.
Neuro-Psychopharmacology 4, 379 (1965)
183. Wurster, H.:
Zur Anästhesie beim Kaninchen.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 86, 354 (1973)
184. Yelnosky, J., R. Katz, E. V. Dietrich:
Etude sur quelques effets pharmacologiques du Déhydrobenzperidol*
Communication faite à la conférence sur l'usage du Fentanyl* et du Déhydrobenzperidol*,
Hôpital de l'Université de Pennsylvanie, 25. Sept. 1962
Toxicology and Applied Pharmacology 6, 37 (1964)
185. Zegveld, C.:
Allgemeine Erfahrungen mit Ketamine als Einleitungsnarkotikum.
Anästhesiologie und Wiederbelebung, Bd. 40 Ketamine, 173 (1969)

Abkürzungstabelle

A.	Arterie
art.	arteriell
CO ₂	Kohlendioxid
DHB	Droperidol (Dehydrobenzperidol ^R)
EEG	Elektroenzephalogramm
ED ₅₀	Effektive Dosis, die bei 50 % der Versuchstiere eine bestimmte Wirkung hervorruft
g	Gramm
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
LD ₅₀	Letaldosis, d. h. die Dosis, die in einer bestimmten Zeit zum Tode von 50 % der Versuchstiere führt
mg	Milligramm
Min.	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Druck in Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NLA	Neuroleptanalgesie
O ₂	Sauerstoff
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
pH	pH-Wert = negativer Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration
p.i.	post injectionem
S1	Signifikanz zum Vorwert
S2	Signifikanz zu anderer Gruppe
s.c.	subcutan
SE	Standarderror = Streubreite des Mittelwertes
sek.	Sekunde
SD	Standarddeviation = Streuungsmaß
t	Zeitpunkt
$\bar{x}$	Mittelwert

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. H. Schebitz danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein spezieller Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Direktor des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes und die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung.

Besonders herzlichen Dank schulde ich Herrn Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt, der in sehr freundschaftlicher und engagierter Weise die Arbeit betreut und für die Korrektur häufig seine Freizeit geopfert hat.

Allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie bin ich für ihre Hilfsbereitschaft und ihr freundliches Entgegenkommen zu großem Dank verpflichtet.

Bei der Durchführung der Versuche waren mir sehr behilflich: Frau B. Pichotka, Frau Ch. Kaiser und Frau D. Wicht; die Herren U. Pfeiffer, W. Kohler und G. Aschenbrenner.

Bei der Gestaltung der Abbildungen war mir Frau G. Stejskal eine sehr große und geduldige Hilfe.

In Endform perfekt zu Papier gebracht wurde die Arbeit freundlicherweise von Frau C. Linzmeier und Frau G. Schrott.

Für die Überlassung von Medikamenten und Hilfsmitteln danke ich den Firmen BAYER, IFFA-MERIEUX, JANSSEN und PARKE-DAVIS.

Lebenslauf

Berndt Schneider, geboren am 12.09.1946 in Übermatzhofen-Pappenheim.

Eltern: Oskar Schneider und Annemarie Schneider, geb. Nerlich

- | | |
|-------------|--|
| 1952 - 1957 | Besuch der Volksschule Dettenheim, Kreis
Weißenburg/Bayern |
| 1957 - 1966 | Besuch des Humanistischen Gymnasiums Weißenburg/Bayern |
| 1967 - 1969 | Wehrdienst |
| 1969 - 1970 | Theaterarbeiter an den Kammerspielen München |
| 1971 | Externen-Abitur am Humanistischen Gymnasium
Weißenburg/Bayern und Beginn des Studiums der
Tiermedizin an der Universität München |
| 1978 | Staatsexamen in Tiermedizin und Approbation
als Tierarzt |

